Dr. I. LUPEA

Dr. GH. URSU

Dr. LILLY ROSAN

PATOLOGIE PERINATALĂ

EDITURA MEDICALĂ, BUCUREŞTI – 1978

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ

Apariția acestei cărți este cerută de vastitatea cunoștințelor actuale de fiziologie și patologie perinatală, care nu mai pot fi cuprinse în tratatele de pediatrie. Amploarea cercetărilor în acest domeniu este urmarea constatării că, atît la noi, cît și în alte țări din lume, mai bine de jumătate din mortalitatea infantilă aparține perioadei perinatale. Mai mult chiar, de morbiditatea acestei perioade depinde, într-o măsură considerabilă, starea de sănătate a copilului și a adultului de mai tîrziu.

Cartea pe care o prefațăm îmbină fericit cunoștințele clasice cu datele cele mai noi de fiziologie normală și patologică a fătului și nou-născutului, analizînd mecanismele complexe care asigură adaptarea și dezvoltarea intrauterină a fătului și schimburile biologice ce au loc o dată cu trecerea lui la viața extrauterină (schimbul gazos de la nivelul placentei, caracteristicile respirației, circulației, funcțiile rinichiului și ale sistemului nervos, metabolismul proteinelor, al apei și electroliților, metabolismul glucozei și al acizilor grași). În dorința de a răspunde cerințelor de informare pe linia depistării precoce a îmbolnăvirilor în faza biochimică, ni se pare firesc că autorii au dezvoltat unele părți mai pe larg, cum ar fi metabolismul glucozei și al acizilor grași, în care se vădește tendința modernă de alimentație precoce a nou-născutului și patogenia unor leziuni cerebrale, a icterului metabolic neereditar etc.

Sînt tratate de asemenea problemele centrale ale patologiei perinatale (suferința fetală, hipoxia, acidoza, reanimarea nou-născutului, suferința respiratorie, sindromul hemoragic, icterele, in-

fecţiile congenitale şi cîştigate), care ocupă cea mai mare parte din conţinutul cărţii.

Capitolul de endocrinologie feto-neonatală, aspect cu totul nou în literatura autohtonă, atrage atenţia medicului practician asupra prevenirii şi tratării endocrinopatiilor apărute în această perioadă de vîrstă. Pentru a uşura diagnosticul şi tratamentul acestor îmbolnăviri, la o vîrstă la care mijloacele de investigaţie sînt mai reduse, autorii au stabilit un corespondent sugestiv între modificările clinice şi cele biologice.

Considerăm că această carte reprezintă stadiul actual al cunoştinţelor de fiziologie şi patologie perinatală, constituind, în acelaşi timp, o valorificare a experienţei bogate a autorilor în acest domeniu. Ea va constitui un ajutor practic şi o fundamentare ştiinţifică în activitatea medicului pediatru şi obstetrician din staţionar şi teren. De asemenea, avem convingerea că ea va fi de mare utilitate pentru instruirea şi formarea studenţilor în medicină.

Şeful Clinicii de pediatrie I
Cluj-Napoca
Prof. dr. **Aurel Chişu**

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag

I. NOȚIUNI DE MORFOLOGIE ȘI FIZIOLOGIE LA FĂT ȘI NOU-NĂSCUT 9

I.1. Creșterea corporală 9
I.2. Schimburile gazoase prin placentă 10
I.3. Respirația 11
I.4. Circulația 13
I.5. Sîngele 17
I.6. Metabolismul proteinelor 18
I.6.1. Proteinemia 19
I.6.2. Imunitatea 22
Bibliografie 28
I.7. Aparatul digestiv 29
I.7.1. Ficatul și icterul fiziologic 30
I.8. Rinichiul 31
I.9. Sistemul nervos 32
I.10. Termoreglarea 34
I.11. Metabolismul apei și al electroliților 35
I.12. Metabolismul glucidelor 37
I.12.1. Importanța metabolismului glucidelor în perioada embriofetală și neonatală 37
I.12.2. Rezervele de glucide și semnificația lor funcțională 38
I.12.3. Homeostazia glicemică și reglarea endocrinoenzimatică 41
I.12.4. Particularități ale toleranței fătului și nou-născutului la hipoxie și hipoglicemie 49

Scanned with OKEN Scanner

Pag

I.12.5. Consecinţele clinice şi anatomopatologice ale hipoglicemiei la nou-născut 50
Bibliografie 52
I.13. Metabolismul acizilor graşi 53
I.13.1. Importanţa metabolismului acizilor graşi pentru perioada feto-neonatală 53
I.13.2. Originea şi ciclul biologic al acizilor graşi 54
I.13.3. Reglarea metabolismului acizilor graşi 56
I.13.4. Utilizarea acizilor graşi şi relaţia lor cu glucoza la nou-născutul uman 61
I.13.5. Aplicaţii clinice 63
Bibliografie 64
I.14. Nou-născutul la termen 66
I.14.1. Examen clinic 66
I.14.2. Îngrijirea nou-născutului matur 68
I.14.3. Alimentaţia nou-născutului matur 70
I.15. Prematurul 72
I.15.1. Particularităţi morfofuncţionale şi îngrijirea prematurului 72
I.15.2. Alimentaţia prematurului 78
I.16. Distrofia prenatală 79

II. BOLI ALE FĂTULUI ŞI NOU-NĂSCUTULUI 87

II.1. Suferinţa fetală 87
II.1.1. Suferinţa fetală prenatală 87
II.1.2. Suferinţa fetală intranatală 89
II.1.3. Hipoxia fetală. Fiziopatologie 90
II.2. Asfixia primară a nou-născutului 92
II.2.1. Reanimarea nou-născutului cu asfixie primară 94
II.2.2. Complicaţiile asfixiei primare şi ale reanimării 98
II.3. Echilibrul acidobazic la nou-născut 99
II.3.1. Acidoza „fiziologică" 101
II.3.2. Acidoza propriu-zisă sau patologică 104
II.3.3. Soluţiile tampon 105
II.4. Leziunile traumatice ale fătului în timpul naşterii 108
II.4.1. Hemoragia cerebrală 108
II.4.2. Cefalhematomul 112
II.4.3. Bosa serosanguină 112
II.4.4. Înfundările craniene 112
II.4.5. Fracturi ale scheletului 113
II.4.6. Paralizia facială 113
II.4.7. Paralizia plexului brahial 113
Bibliografie 114
II.5. Boli ale aparatului respirator 115

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

II.5.1. Insuficienţa respiratorie tranzitorie a nou-născutului 115
Bibliografie 117
II.5.2. Boala membranelor hialine 117
Bibliografie 126
II.6. Icterul nou-născutului 127
II.6.1. Icterul prin incompatibilitate sanguină fetomaternă 127
II.6.1.1. Incompatibilitatea Rh. 127
II.6.1.2. Incombatibilitatea AB_0 136
II.6.2. Icterul metabolic tranzitoriu 137
II.6.2.1. Icterul Crigler-Najjar 148
II.6.3. Icterul hemolitic prin deficit enzimatic eritrocitar 148
II.6.3.1. Icterul hemolitic prin deficit de G-6-PD 149
II.6.3.2. Icterul prin deficit de piruvatkinază 150
II.6.4. Icterul mecanic congenital 150
II.6.5. Icterul infecţios bacterian 151
Bibliografie 152
II.7. Sindromul hemoragic al nou-născutului 153
II.7.1. Particularităţi ale hemostazei la făt şi nou-născut 153
II.7.2. Hemostaza şi explorarea ei 156
II.7.2.1. Hemostaza provizorie 156
II.7.2.2. Hemostaza definitivă sau coagularea propriu-zisă 157
II.7.2.3. Faza trombodinamică sau de remaniere a cheagului 159
II.7.2.4. Explorarea hemostazei 160
II.7.3. Patologia coagulării la nou-născut 165
II.7.3.1. Coagulopatia de producţie 166
II.7.3.2. Coagulopatia de consum 168
II.7.3.3. Coagulopatii neîncadrate 173
II.7.3.4. Coagulopatia prin proteoliză 173
II.8. Trombocitopenia nou-născutului 174
Bibliografie 175
II.9. Infecţii 176
II.9.1. Infecţii neonatale de origine maternă 176
II.9.1.1. Citomegalia 176
Bibliografie 180
II.9.1.2. Hepatita neonatală 181
Bibliografie 184
II.9.1.3. Listerioza 185
Bibliografie 187
II.9.1.4. Rubeola congenitală 187
Bibliografie 191
II.9.1.5. Toxoplasmoza 192
Bibliografie 197

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

II.9.2. Infecţii mai frecvente la nou-născut 197
II.9.2.1. Infecţii ombilicale 198
II.9.2.2. Infecţii cutanate 198
II.9.2.3. Mastita nou-născutului 199
II.9.2.4. Conjunctivita 199
II.9.2.5. Infecţiile căilor respiratorii 200
1. Rinofaringita acută 200
2. Pneumopatiile la nou-născut 200
3. Pneumopatia de aspiraţie 203
II.9.2.6. Septicemia 204
II.9.2.7. Meningita 206
II.9.2.8. Diareea epidemică a nou-născutului 208
Bibliografie 209
II.10. Patologie endocrină la făt şi nou-născut 209
II.10.1. Biosinteza şi metabolismul unor hormoni cu semnificaţie clinică în suferinţa embriofetală 209
Bibliografie 215
II.10.2. Patologia gonadelor 215
II.10.2.1. Hermafroditismul şi pseudohermafroditismul 215
Bibliografie 225
II.10.3. Patologia suprarenalelor 226
II.10.3.1. Hemoragia corticosuprarenală 227
II.10.3.2. Insuficienţa corticosuprarenală 229
II.10.3.3. Sindroamele de hiperfuncţie corticosuprarenală 231
II.10.3.3.1. Hiperplazia corticosuprarenală congenitală 231
II.10.3.3.2. Sindromul Cushing 235
Bibliografie 235
II.10.4. Patologia tiroidei 236
II.10.4.1. Hipotiroidismul congenital 238
II.10.4.2. Hipertiroidismul congenital 240
II.10.4.3. Guşa congenitală 241
II.10.4.4. Distrofia endemică tireopată 242
Bibliografie 244
II.10.5. Patologia paratiroidelor 245
II.10.5.1. Hipocalcemia după o sarcină sau o naştere anormală 246
II.10.5.2. Tetania neonatală 247
II.10.5.3. Hipoparatiroidismul cronic 248
II.10.5.4. Hiperparatiroidismul neonatal familial 248
II.10.5.5. Hipercalcemia idiopatică 249
Bibliografie 250

Scanned with OKEN Scanner

I. NOȚIUNI DE MORFOLOGIE ȘI FIZIOLOGIE LA FĂT ȘI NOU-NĂSCUT

I.1. CREȘTEREA CORPORALĂ

Produsul de concepție este denumit embrion în primele 3 luni de gestație și făt în următoarele luni. Vîrsta gestațională a produsului de concepție se apreciază mai bine dacă se evaluează după creșterea în lungime decît după cea în greutate. Creșterea în lungime se calculează pînă în luna a 5-a de gestație prin ridicarea la pătrat a vîrstei în luni a produsului de concepție. Pînă la sfîrșitul gestației, creșterea în lungime se calculează după formula: $V \times 5 + 5$, în care V reprezintă vîrsta în luni. Nou-născutul la termen are lungimea medie între 48 și 52 cm.

Primele 30 de zile după naștere constituie perioada neonatală, perioadă de adaptare morfologică și funcțională a nou-născutului la condițiile vieții extrauterine.

Greutatea medie la naștere se cifrează la 2 800—3 000 g pentru fetițe și 3 000 și 3 200 g pentru băieți. Greutatea și lungimea produsului de concepție este influențată atît de factori genetici, cît și de starea socială și patologică a genitorilor.

În perioada neonatală, după scăderea fiziologică, creșterea în greutate este de aproximativ 25—30 g/24 ore, astfel încît greutatea de la naștere este atinsă din nou la vîrsta de 10—12 zile.

Perimetrul cranian măsoară la naștere 34 cm. Fontanela anterioară are o formă romboidă, cu diametrul antero-posterior de 3—4 cm și cel transversal de 2—4 cm. Se închide după vîrsta de un an. Creșterea fontanelei și ritmul accelerat al creșterii perimetrului cranian sugerează existența unei hidrocefalii în evoluție.

Scanned with OKEN Scanner

Perimetrul toracic este de 31 cm, iar cel *abdominal* de 32 cm.

Scheletul nou-născutului. Procesul de osificare începe încă din luna a doua de gestație. La naștere, diafizele oaselor lungi sînt osificate, iar epifizele sînt alcătuite din cartilaje, ceea ce face să nu fie vizibile radiografic. La nou-născutul la termen, nucleii de osificare se găsesc numai la nivelul astragalului, calcaneului, cuboidului (inconstant), epifizei distale a femurului și epifizei proximale a tibiei.

Raportul între diferitele segmente ale corpului. În luna a III-a de gestație, capul reprezintă 1/3 din lungimea corpului, iar la naștere 1/4, față de numai 1/8 în cazul adultului. La naștere, restul de 3/4 din lungimea corpului revine, în mod egal, trunchiului și membrelor. Mijlocul corpului se află deasupra ombilicului la nou-născut, în timp ce la adult este situat la nivelul trohanterelor.

Organele interne, ca suprarenala, timusul, ficatul, rinichiul și creierul sînt relativ mai mari la nou-născut decît la adult. Un interes deosebit suscită raportul creier/ficat, care este 3 la nou-născutul la termen și numai 1 la adult. Știind că ficatul este depozitarul de glicogen, iar creierul este cel mai mare consumator de glucoză, un raport crescut va defavoriza alimentația creierului cu glucide. Raportul este crescut îndeosebi la nou-născuții cu hipotrofie intrauterină.

I.2. SCHIMBURILE GAZOASE PRIN PLACENTĂ

Datele oximetrice ale sîngelui din vena ombilicală relevă valori scăzute în comparație cu cele constatate în sîngele arterial matern:

— pO_2 este de 40 mmHg la făt, față de 95 mmHg în sîngele arterial matern;

— conținutul în oxigen este în medie de 15%, față de 20 vol./100 ml de sînge matern;

— saturația Hb cu O_2 este de 65%, față de 97% în sîngele arterial matern. Aceste constatări au făcut să se creadă că fătul suferă o suboxigenare, numită „fiziologică". Dar valorile scăzute ale O_2 în sîngele fetal denotă o suboxigenare numai în cazul în care produsul dintre debitul circulator prin vena ombilicală și diferența arteriovenoasă a O_2 este scăzut. Bartels și colab. au arătat că aportul mediu de O_2 către făt este de 5 ml/kilocorp/minut, ceea ce corespunde cu nevoile în oxigen ale adultului. Absența cianozei la făt, în condiții fiziologice, constituie un semn clinic important, care pledează împotriva unei suboxigenări fetale. Men-

Scanned with OKEN Scanner

ţionăm că cianoza poate lipsi cînd hipoxia se asociază unei anemii cu Hb sub 5 g%. De asemenea, cercetările făcute asupra lactacidemiei şi piruvicemiei sanguine la făt nu au evidenţiat o deviere a metabolismului energetic spre glicoliza anaerobă, ceea ce vine în sprijinul acelora care susţin (Eastman şi colab.) că fătul nu suferă de suboxigenare în viaţa intrauterină.

Aportul suficient de O_2 către făt este atribuit calităţilor particulare pe care le are hemoglobina fetală în comparaţie cu cea adultă. Hemoglobina fetală are o compoziţie diferită de acizi aminaţi faţă de hemoglobina adultă, este rezistentă la alcaline şi are o mare afinitate pentru oxigen. Aceste calităţi ale hemoglobinei fetale fac ca, în prezenţa unei pO_2 de 30 mmHg, sîngele fetal să se satureze în oxigen într-o proporţie de 65%, faţă de sîngele adulţilor care se saturează numai în proporţie de 30%. Eritrocitele fetale eliberează mai uşor oxigenul şi în cantitate mai mare comparativ cu hematiile ce conţin hemoglobină de tip adult.

La naştere, hemoglobina fetală se găseşte în proporţie de 80%, pentru a fi substituită aproape integral de hemoglobina adultă la vîrsta de 3—4 luni.

În ceea ce priveşte bioxidul de carbon, acesta are o mare difuzibilitate diaplacentară. Corelaţia dintre gazele şi metaboliţii glicolizei anaerobe din sîngele fetal şi matern este foarte strînsă. În condiţii fiziologice, apar modificări numai în timpul naşterii şi mai ales în perioada de expulzie. Aceste modificări constau în scăderea concentraţiei de O_2 sanguin cu 12% în medie, faţă de valorile *ante partum*, creşterea pCO_2 cu aproximativ 7 mmHg faţă de valorile *ante partum* şi scăderea pH pînă la 7,20. Scăderea pH la făt în timpul expulziei este consecinţa hipercapniei şi a creşterii lactacidemiei şi piruvicemiei de origine maternă (tulburări de travaliu) sau de origine fetală (hipoxie fetală).

După 30—60 min, de la naştere, saturaţia sîngelui în O_2 se corectează pînă la 95%, iar pCO_2 scade la 30 mmHg, în tendinţa de a compensa acidoza dezvoltată în timpul expulziei fătului. Lactacidemia se normalizează la aproximativ 24 de ore după naştere (12 mg% ml sînge).

I.3. RESPIRAŢIA

În viaţa intrauterină, plămînul fetal atelectaziat ocupă un spaţiu restrîns în cutia toracică, iar diafragmul se găseşte într-o poziţie ridicată. În a doua jumătate a gestaţiei, centrul respirator în curs de maturizare îşi manifestă activitatea prin mişcări ritmice ale musculaturii respiratorii şi în special ale diafragmului.

Scanned with OKEN Scanner

La om, ca și la vertebratele superioare, centrul respirator este alcătuit din patru subcentri, localizați în regiunea medulobulbară, de jos în sus, după cum urmează:

— subcentrul gaspului,
— subcentrul intermediar,
— subcentrul apneustic,
— subcentrul pneumotaxic.

Plămînii fetali sînt plini cu un lichid secretat de epiteliul alveolar. Studii ecografice au evidențiat prezența unor mișcări respiratorii la fătul uman de 38 de săptămîni și la *foetus*-ul animalelor. Daves apreciază că prezența acestor mișcări denotă o bună sănătate a fătului. Dovada este faptul că inhalarea de către gravidă a unui aer sărac în O_2 determină, ca și hipoglicemia și infecția, rărirea sau încetarea mișcărilor respiratorii ale fătului.

În caz de imaturitate a centrului respirator apneustic sau de inhibare funcțională a acestuia prin asfixie, prin administrarea de narcotice gravidei, traumatism cranio-cerebral obstetrical, nounăscuții prezintă o respirație ineficientă (inspirație tăiată și izolată, asemănătoare sughițului), controlată de *subcentrul gaspului*, cel mai vechi din punct de vedere filogenetic. Acești nou-născuți mai pot prezenta o respirație mai apropiată de normal, însoțită însă de coborîrea bărbiei în timpul inspirator, respirație controlată de *subcentrul intermediar*. Aceste forme primitive de respirație survin și în mod fiziologic în primele 1—2 minute postnatal, pînă la instalarea respirației normale controlate de *centrul apneustic*. *Subcentrul inhibiției (pneumotaxic)* este cel mai nou din punct de vedere filogenetic și inhibă respirațiile prelungite și profunde.

Prima respirație. Mecanismele care determină începerea actului respirator la naștere sînt încă obscure. Apariția primei respirații variază la diferite specii. Astfel, la om, respirația poate începe imediat după naștere, înainte de secționarea cordonului ombilical, în timp ce la oaie respirația începe numai după tăierea cordonului ombilical. Instalarea primei inspirații este condiționată de excitații mecanice și termice, de hipoxie, hipercapnie și acidoză, care acționează în timpul trecerii fătului de la viața intrauterină la viața extrauterină. Cercetări experimentale pe animale au demonstrat că nici una din aceste variabile biologice nu este singură suficientă pentru declanșarea actului respirator.

Prima inspirație necesită o presiune negativă de aproximativ 100 cm coloană de apă pentru expansionarea plămînului atelectatic. Această presiune este realizată în primul rînd de contracția diafragmului și, într-o mai mică măsură, de revenirea elastică a to-

Scanned with OKEN Scanner

racelui după ce a fost comprimat în trecerea prin filiera pelvigenitală, în decursul actului normal al naşterii.

Expansiunea plămînilor şi deplisarea alveolară cuprind la început zonele superioare şi anterioare ale plămînilor, după care urmează zonele bazale şi paravertebrale. În primele 3—6 zile, aproximativ 1/4 din numărul nou-născuţilor, îndeosebi prematurii, prezintă zone de atelectazie, fără însă ca aceasta să afecteze ventilaţia pulmonară. Ralurile crepitante, ce pot fi auscultate în această perioadă de viaţă, nu constituie singure un criteriu pentru a afirma prezenţa unei alveolite.

După instalarea respiraţiei, schimburile gazoase depind de capacitatea funcţională a alveolelor, mai redusă la prematuri. Alveolele prezintă un grad variabil de instabilitate funcţională, cu tendinţă de colabare la sfîrşitul expiraţiei şi dilatare incompletă şi neuniformă în faza inspiratorie. Această instabilitate alveolară, caracteristică prematurului, este legată de deficitul de surfactant şi de activitatea fibrinolitică scăzută la nivelul peretelui alveolar. Surfactantul, sintetizat în celulele alveolare, acoperă în strat subţire endalveola şi, prin scăderea tensiunii superficiale de la acest nivel, asigură funcţionalitatea alveolelor. Expansiunea pulmonară mai depinde de starea circulaţiei pulmonare. O bună expansiune alveolară se realizează şi se menţine cînd circulaţia pulmonară creşte de 5—10 ori faţă de situaţia antenatală. Primul ţipăt este declanşat de expirarea forţată a unui volum de aer de aproximativ 130—160 ml. Acest volum de aer este inspirat numai în cazul unei bune expansiuni alveolare.

După aproximativ 20—30 de minute, volumul respirator curent este de 15—20 ml, iar frecvenţa respiratorie de 35—40 respiraţii/min. Ritmul respirator este regulat la 84% din nou-născuţii maturi şi numai la 37% dintre nou-născuţii prematuri, în timp ce restul prezintă o respiraţie cu caracter periodic. Coastele orizontalizate nu permit la nou-născut creşterea minut-volumului respirator decît crescînd frecvenţa respiraţiei. La o oră după naştere, se constată la nou-născuţii la termen o saturare a sîngelui în oxigen de 95%, în timp ce pCO_2 scade pînă la 30 mmHg, compensînd acidoza care a survenit în timpul expulziei.

I.4. CIRCULAŢIA

Circulaţia fetală şi circulaţia de tip adult asigură nevoia de oxigen a ţesuturilor, le debarasează de CO_2 şi realizează o irigaţie preferenţială pentru anumite organe: creier, ficat şi cord.

În viaţa intrauterină, circulaţia preferenţială se realizează cu

Scanned with OKEN Scanner

ajutorul șunturilor. De la placentă, sîngele oxigenat ajunge la făt prin vena ombilicală. După pătrunderea prin orificiul ombilical, vena se divide în două ramuri: o ramură duce sînge la ficat (lobul hepatic stîng), iar a doua ramură duce sînge în vena cavă inferioară, prin canalul lui Arantius. Proporția dintre debitul sanguin din ramura hepatică și canalul Arantius se reglează prin intermediul unui sfincter al canalului, care se găsește la limita acestuia cu vena ombilicală. Această reglare are un rol de seamă în limitarea posibilităților de supraîncărcare a circulației generale, cu dirijarea unei cantități mai mari de sînge spre ficat.

În viața intrauterină, lobul hepatic stîng este mai bine dezvoltat, deoarece beneficiază de o irigare bogată cu sînge din vena ombilicală. După naștere, datorită suprimării circulației ombilicale, ficatul trece printr-o criză circulatorie, care încetează odată cu deschiderea și perfectarea circulației arteriolare. Această criză poate constitui una din cauzele insuficienței hepatice trecătoare a nou-născutului.

La nivelul atriului drept, 2/3 din sîngele venei cave inferioare trece prin orificiul interatrial (Botal) în atriul stîng, înainte de a se amesteca cu sîngele din vena cavă superioară. Această trecere este favorizată de o formațiune anatomică a peretelui interatrial — *crista dividens*. Restul de 1/3 din sîngele venei cave inferioare ajunge în ventriculul drept, amestecîndu-se cu sîngele neoxigenat al venei cave superioare. Din acest amestec de sînge, aproximativ 1/3 este furnizată circulației pulmonare, iar restul de 2/3 trece din artera pulmonară, prin canalul arterial, în artera aortă, distal față de emergența trunchiului arterial brahiocefalic.

Reîntoarcerea sîngelui din organismul fetal la placentă se face prin cele două artere ombilicale.

Din cele de mai sus se poate deduce că ficatul primește sînge neamestecat, direct din placentă, în timp ce restul organelor primesc sînge amestecat, arterial și venos. Dintre organele irigate cu sînge amestecat, creierul și inima primesc un sînge mai bogat în oxigen.

Așa cum am văzut, plămînii sînt irigați de o cantitate redusă de sînge, cu un conținut relativ sărac în oxigen. Numeroase cercetări experimentale au precizat că sistemul vascular pulmonar intervine foarte activ în reglarea sanguină perinatală.

Astfel, catecolaminele, stimularea electrică a simpaticului, hipoxia și acidoza determină o vasoconstricție a vaselor pulmonare.

Vasoconstricția și hipoperfuzia pulmonară consecutivă hipoxiei de la naștere pot zădărnici efectul ventilației artificiale sub aspectul schimburilor gazoase. În aceste cazuri, hipoxia și hiperten-

Scanned with OKEN Scanner

siunea din mica circulație pot determina apariția unei complicații: insuficiența cardiacă energo-dinamică.

S-a demonstrat că și în viața intrauterină sistemul vascular pulmonar are un rol de seamă în redistribuirea sîngelui. Astfel, scăderea irigației pulmonare în caz de hipoxie fetală determină o creștere a minut-volumului placentar și astfel o mai bună irigare a creierului și a inimii.

Trecerea de la circulația de tip fetal la circulația de tip adult comportă o serie de schimbări și perturbări.

Odată cu secționarea, la naștere, a cordonului ombilical și excluderea circulației placentare, nou-născutul va avea un pat vascular cu 25% mai mic decît în viața fetală. În schimb, volumul circulator va prezenta o creștere pe socoteala sîngelui preluat din placentă. Această incongruență între conținut (volumul circulator sporit) și conținător (patul vascular micșorat) se rezolvă în mod normal prin deschiderea, respectiv prin creșterea circulației pulmonare, adică prin creșterea conținătorului. Astfel, circulația placentară este substituită de circulația pulmonară. La deschiderea, respectiv creșterea circulației pulmonare participă următorii factori:

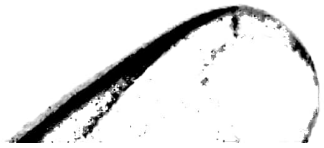
a) deplisarea alveolelor pulmonare, determinată de apariția primei inspirații, care scade rezistența din vasele pulmonare;

b) creșterea pO_2 și scăderea pCO_2 sanguine, consecutive inițierii respirației, care jugulează vasoconstricția arteriolară pulmonară. Expansiunea alveolară și vasodilatația pulmonară scad rezistența vasculară pulmonară la nou-născut, făcînd posibilă creșterea circulației pulmonare de cel puțin 5 ori față de irigarea plămînului fetal;

c) creșterea volemiei, dirijarea unei cantități crescute de sînge spre circulația pulmonară și sporirea forței de contracție a ventriculului drept.

Volemia crește pe socoteala sîngelui placentar (160—180 ml). Odată cu prima inspirație a copilului, crește întoarcerea venoasă. Dacă la naștere fătul este așezat sub nivelul placentei, se mai poate scurge spre el o cantitate de sînge placentar. Fiind așezați deasupra nivelului placentei, copiii extrași prin operație cezariană nu beneficiază de acest aport de sînge.

Dirijarea unei cantități sporite de sînge spre circulația pulmonară se realizează prin închiderea orificiului Botal și prin inversarea șuntului la nivelul canalului arterial, față de sensul fetal, adică prin scurgerea sîngelui din artera aortă în artera pulmonară. Această inversare se datorește scăderii rezistenței vasculare pulmo-



Scanned with OKEN Scanner

nare și scăderii presiunii sanguine în artera pulmonară sub nivelul presiunii din artera aortă.

Un rol de seamă în deschiderea circulației pulmonare revine și *forței mărite de contracție a miocardului fetal.* În condițiile circulației fetale, apare o hipertrofie cardiacă globală, predominantă dreaptă, datorită surplusului sanguin placentar și patului vascular placentar.

Acetilcolina determină creșterea circulației pulmonare, prin vasodilatația pe care o realizează la acest nivel, și reducerea circulației prin canalul arterial: de aceea, se preconizează administrarea de acetilcolină în caz de hipoperfuzie pulmonară.

Creșterea pO_2 în sîngele canalului arterial (peste 55 mmHg), determină de asemenea scăderea debitului sanguin prin canal, probabil ca urmare a modificării potențialului de membrană la nivelul peretelui vascular.

Circulația cerebrală fetală și neonatală se reglează, ca și la adult, prin intermediul pCO_2. După ligaturarea cordonului ombilical și instalarea respirației, creșterea pO_2 și scăderea pCO_2 sanguine determină scăderea tranzitorie a circulației cerebrale, datorită creșterii rezistenței la acest nivel.

Procese patologice ca: aspirația de lichid amniotic, atelectazia pulmonară, anomaliile congenitale ale plămînilor pot determina tulburări în circulația pulmonară, cu menținerea unei presiuni crescute în artera pulmonară și persistența sau redeschiderea șunturilor fetale (dreapta-stînga).

În caz de arterializare insuficientă a sîngelui, cianoza, dispneea cu semne de luptă toracică împotriva hipoxiei și insuficiența cardiacă energodinamică domină tabloul clinic.

La prematuri, persistența șunturilor, mai frecvent decît la nounăscuții maturi, poate crea dificultăți de diagnostic diferențial cu cardiopatiile congenitale pînă la vîrsta de aproximativ 2 luni.

Frecvența cardiacă intrauterină este între 110 și 140 bătăi/min., cu tendință de oscilație de la 110 la 170 bătăi/minut în caz de oboseală fizică, psihică și boli febrile ale mamei.

După naștere, frecvența bătăilor cardiace scade la 120/min., stabilindu-se la cca 135 bătăi/min. Zgomotele cardiace sînt embriocardiace, cu egalizarea pauzelor dintre ele. Șocul apexian se palpează în spațiul al III-lea — al IV-lea intercostal. *Tensiunea arterială* este 7/3 cmHg. ECG evidențiază prevalența ventriculului drept asupra celui stîng. Suflurile precardiace ale nou-născutului pot fi atribuite — cu rezervă — unei malformații cardiace congenitale.

Scanned with OKEN Scanner

I.5. SÎNGELE

Raportat la greutatea corporală, volumul sanguin este mai mare la nou-născuți decît la adulți (între 9 și 11%, din greutatea corporală, față de numai 7% la adult).

Hematopoieza începe la sfîrșitul săptămînii a doua a vieții intrauterine. În primele trei luni, organele hematopoietice sînt constituite de ficat și splină, după care își începe activitatea și măduva osoasă. Caracteristicile de adaptare mai importante ale sîngelui fetal sînt: macrocitoza, hipercromia și hemoglobina fetală, care oferă globului roșu o mai mare capacitate de fixare și de transport a oxigenului la țesuturi.

După naștere, oscilațiile periferice ale componentelor sanguine sînt mari, chiar de la o oră la alta și chiar după locul de recoltare, ca urmare a marii hidrolabilități.

Componentele sanguine au valori mai mari cu 5—10% în sîngele capilar, comparativ cu sîngele din cordonul ombilical. Aceste deosebiri se pot șterge prin încălzirea prealabilă a locului unde se face recoltarea și prin îndepărtarea primelor picături de sînge care apar.

Eritrocitele. Numărul hematiilor în sîngele cordonului ombilical este în medie de 5 000 000/mm^3, cînd legarea cordonului ombilical se face precoce și de 5 500 000/mm^3, cînd cordonul se leagă tardiv. În sîngele capilar, valoarea medie a hematiilor este* de 5 800 000/mm^3, iar valorile extreme sînt 3 900 000 și 7 700 000/mm^3.

Numărul hematiilor crește cu 10—20%, în primele ore și zile de viață, pentru ca după prima săptămînă să scadă la 4 000 000/mm^3.

Volumul globular mediu variază între 91 și 114 μ^3. La 28 de zile după naștere, volumul globular mediu este de 91 μ^3.

Hemoglobina variază între 14,5 și 26 g/100 ml. Oski arată că valorile mai mici de 14,5 g/100 ml în sîngele capilar la naștere sînt indiciul unei anemii. La fel ca și numărul de hematii, hemoglobina începe să scadă după prima săptămînă de viață.

Cele mai frecvente cauze ale anemiei neonatale sînt transfuzia sanguină fetofetală și fetomaternă, secționarea precoce a cordonului ombilical, extragerea prin operație cezariană, sindromul hemoragic, cefalhematomul masiv, hemoliza cauzată de incompatibilitatea sanguină fetomaternă, administrarea excesivă de vitamina K (mai ales la prematuri). Cînd hemoglobina scade sub 8 g/100 ml, se impune administrarea de sînge (10—15 ml/kilocorp).

Anemia „fiziologică" atinge apogeul la vîrsta de 2½—3 luni. Cauzele acestei anemii nu sînt bine stabilite. Se consideră că in-

* După *Corberand*, Med. infant., 1975, 2, 179.

Scanned with OKEN Scanner

tervine: durata de viață mai scurtă a macrocitelor fetale (sub 90 de zile), iar în cazul prematurului, deficitul prenatal de fier. La nou-născutul matur, hemoglobina poate scădea la 10 g/100 ml, iar la prematur, chiar pînă la 5—6 g/100 ml. Cînd valorile hemoglobinei scad sub 7—8 g/100 ml, se impune administrarea de sînge. Administrarea fierului sub formă de sulfat feros se poate încerca de la vîrsta de 6 săptămîni, în doză de 4—6 mg/kilocorp/zi, timp de 4—5 săptămîni. Administrarea lui mai devreme produce hemoliză, prin activarea peroxidazelor de la nivelul membranelor eritrocitare (vitamina E acționează invers prin împiedicarea oxidării acizilor grași și creșterea sintezei de fosfatidiletanolamină).

Reticulocitele au o val. în jur de 5% la naștere, scăzînd după prima săptămînă de viață la 1%.

Valoarea *hematocritului* este de 55% la naștere și de 45% la sfîrșitul primelor 10 zile de viață.

Leucocitele. În primele zile de viață, numărul leucocitelor variază între 8 000 și 30 000/mm³. După 10 zile, valorile lor coboară la 10 000—12 000/mm³. O leucocitoză crescută după prima săptămînă de viață poate sugera prezența unei infecții. În ceea ce privește formula leucocitară, la naștere, neutrofilele reprezintă 65%, granulocitele eozinofile 2,5%, limfocitele 23%, iar monocitele 8%. După 7 zile, granulocitele sînt în proporție egală cu limfocitele, pentru ca mai tîrziu, limfocitele (prima încrucișare) să depășească neutrofilele pînă la vîrsta de 4—5 ani, cînd se ajunge la tabloul leucocitar al adultului (a doua încrucișare).

Trombocitele (vezi particularitățile hemostazei la făt și nou-născut).

I.6. METABOLISMUL PROTEINELOR

O caracteristică a metabolismului proteinelor la embrionul și fătul în dezvoltare constă în aceea că domină procesele de sinteză. Dovada biochimică a acestui metabolism activ este făcută de cantitatea mare de acid ribonucleic și de fosfatază alcalină din țesuturile cu activitate morfogenetică intensă și de ritmul de acumulare a azotului în țesuturi, în raport cu vîrsta gestațională. Corpul embrionului de 8 săptămîni conține 0,8% azot, iar corpul fătului la termen 2,4%. Procentul de azot din corpul fătului la termen reprezintă aproximativ 2/3 din cel al adultului lipsit de grăsimi. În tabelul I este prezentată dinamic maturarea chimică a organelor și țesuturilor după conținutul de azot. 15% din azotul total al organismului se găsește în proteine.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 1

Conținutul de azot în g/100 g țesut proaspăt
(după E. M. Widdowson)

Țesut	Făt 20–24 săptămîni	Făt la termen	Adult
Mușchii scheletului	1,48	2,05	3,08
Piele	1,19	2,65	5,30
Inimă	1,40	1,96	2,29
Ficat	2,21	2,26	2,82
Rinichi	1,41	1,92	2,47
Creier	0,84	0,93	1,71

Cea mai mare cantitate de azot pe care fătul o primește de la mamă este sub formă de aminoacizi. Concentrația aminoacizilor în sîngele fătului este mai mare decît în sîngele matern. O altă cantitate de azot este furnizată sub formă de proteine, albumine și unele imunoglobuline. Se consideră că nevoile fetale de proteine ar fi în jur de 2 g/kilocorp/zi.

Eliminarea produșilor metabolismului azotat se face prin placentă și mai puțin prin rinichiul fătului. Nivelul sanguin al azotului neproteic, ureii și acidului uric la fătul la termen este aproape identic cu cel matern. După naștere, ureea scade la 25 mg% în primele 3 zile de viață, revenind apoi la valorile inițiale.

În continuare, vom expune datele din literatură cu privire la concentrația, compoziția și originea proteinelor sanguine la embrionul și fătul uman.

I.6.1. PROTEINEMIA

În prezent s-au acumulat cercetări numeroase cu privire la concentrația, compoziția și originea proteinelor sanguine la embrionul și fătul uman.

Scanned with OKEN Scanner

Concentrația proteinelor sanguine în luna a III-a de gestație este în jur de 1—2 g% ml, în luna a VI-a — de 3 g% ml, iar la naștere de: 4,66 g% ml la prematurul de gradul III, 5,20 g% ml la prematurul de gradul II, 5,40 g% ml la prematurul de gradul I și 5,48 g% ml la nou-născuții la termen. La nou-născuții cu prematuritate accentuată, în prima săptămînă de viață, proteinemia rămîne mai scăzută decît la nou-născuții la termen.

Fracțiunile proteinelor plasmatice, separate după mobilitatea electroforetică, au valori procentuale asemănătoare copilului de vîrstă mai mare:

— albumina 55—65%,
— alfa$_1$-globulinele 4,2—6,2%,
— alfa$_2$-globulinele 7,1—9,1%,
— betaglobulinele 9—12%,
— gammaglobulinele 16—19%.

Schneegans dă următoarele valori absolute pentru fracțiunile electroforetice ale plasmei:

— albumina 3,47—3,74 g/100 ml,
— alfa$_1$-globulinele 0,24—0,29 g%,
— alfa$_2$-globulinele 0,42—0,54 g%,
— betaglobulinele 0,46—0,62 g%,
— gammaglobulinele 0,75—1,08 g%.

După vîrsta de 3 luni și pînă la termen, se constată la făt o creștere continuă a albuminei și gammaglobulinelor plasmatice, în timp ce alfa- și betaglobulinele manifestă o creștere mult mai lentă. Aceasta face ca, la prematuri, nivelul albuminelor și gammaglobulinelor să fie semnificativ mai scăzut decît la maturi.

În prima lună de viață, după naștere, albuminele și gammaglobulinele plasmatice manifestă o ușoară scădere, în timp ce alfa- și betaglobulinele manifestă o creștere.

O privire mai largă asupra proteinelor plasmatice de-a lungul perioadei embriofetale a produsului de concepție uman ne-o oferă studiile imunoelectroforetice făcute de Scheidegger și colab. (24) și de Gitlin și colab. (9). Primii, prin folosirea imunoserului de cal antiplasmă umană, au găsit 5 fracțiuni antigenice, respectiv 5 linii de precipitare la embrionul de 8 săptămîni, 12 la fătul de 20 de săptămîni, iar la fătul la termen au găsit numai cu o linie de precipitare mai puțin decît la mamă. Al II-lea grup de cercetători au găsit 10—11 linii de precipitare la embrionul cu vîrsta gestațională cuprinsă între 5,5 și 10 săptămîni. Deosebirile dintre autori, cu privire la numărul fracțiunilor izolate, sînt legate cel mai adesea de calitatea imunoserului. În ordinea migrării electroforetice, s-au izolat următoarele fracțiuni antigenice:

Scanned with OKEN Scanner

— prealbumina, albumina;

— din zona de migrare electroforetică a $alfa_1$-globulinelor: $alfa_1$-antitripsina și $alfa_1$-fetoproteina. $Alfa_1$-fetoproteina nu se sintetizează în mod normal după naștere; cînd apare în sîngele copilului, indică prezența unui cancer hepatic;

— din zona $alfa_2$-globulinelor: ceruloplasmina, $alfa_2$-macroglobulina, $alfa_2$-lipoproteinele și, extrem de rar, haptoglobina;

— din zona $beta_1$-globulinelor: siderofilina, $beta_1$AC-globulina și hemopexina;

— în cazurile în care fătul este sănătos, în zona de migrare electroforetică a gammaglobulinelor se izolează numai imunoglobulinele de tip G.

În general, la naștere, mulți autori nu evidențiază liniile de precipitare electroforetică corespunzătoare haptoglobinei, IgA, IgM și $beta_1$AC-globulinei. Aceste linii se conturează în perioada neonatală la nou-născutul matur, și doar mai tîrziu la marii prematuri. Liniile de precipitare sînt, în general, mai slab reprezentate la nou-născut decît la adult, din cauza unei concentrații mai mici a proteinelor serice.

Evoluția nefavorabilă a unei infecții neonatale poate fi semnalată pe electroforeză de scăderea albuminelor, creșterea $alfa_1$- și $alfa_2$-globulinelor, iar pe imunoelectroforeză de scăderea siderofilinei, ceruloplasminei și creșterea haptoglobinei (23).

Originea proteinelor serice. În perioada embriofetală, proteinele sanguine provin din sinteza proprie, precum și de la mamă, transferate prin intermediul placentei și mai puțin al lichidului amniotic.

Sinteza proprie a proteinelor plasmatice a fost dovedită de Gitlin și colab. (9) pe culturile de țesuturi în mediu cu lizină și izoleucină marcată cu ^{14}C. Proteinele sintetizate de aceste țesuturi au fost evidențiate de autor radioimunoelectroforetic. Altă dovadă a sintezei proprii este constatarea la făt a unor proteine cu alotip diferit față de cel al proteinelor materne și al altor proteine pe care nu le poate primi de la mamă deoarece nu traversează bariera placentară (IgM, IgA și $beta_1$-AC-globulina). Capacitatea fătului de a sintetiza proteine cu alotip diferit de al mamei este moștenită de la tată.

Aportul unor proteine de la mamă la făt este cert, rămîne neclarificat însă mecanismul de transfer (4, 11). Transferul pare a fi selectiv la nivelul părții fetale a placentei, el variind, în general, de la o specie la alta. Afirmația că transferul este legat de greutatea moleculară are multe aspecte paradoxale. Astfel, somatotropina, cu greutate moleculară foarte mică, nu traversează

Scanned with OKEN Scanner

placenta, iar albumina, alfa$_1$-antitripsina, siderofilina, orosomucoidul, cu o greutate moleculară mică, trec mult mai greu placenta decît imunoglobulinele de tip G, care au o greutate moleculară mai mare (156 000). Se mai discută şi ipoteza absorbţiei selective, de către receptori placentari specifici pentru fiecare proteină în parte.

Aportul de proteine plasmatice materne prin intermediul lichidului amniotic pare a fi de mică importanţă, deoarece concentraţia lor în lichidul amniotic este foarte redusă. Astfel, albumina este în jur de 0,3 g/100 ml, în timp ce altele, cum este alfa$_2$-macroglobulina şi alfa$_2$-beta-lipoproteina lipsesc. De asemenea, sînt dovezi că la făt, mai ales în ultima parte a gestaţiei, absorbţia digestivă a acestor proteine este foarte scăzută.

Nou-născutul primeşte, prin intermediul alimentaţiei la sîn, o cantitate minoră de proteine plasmatice materne. O mărturie în acest sens poate fi lipsa unei deosebiri între nou-născutul alimentat artificial şi cel alimentat natural, în ceea ce priveşte nivelul şi compoziţia proteinelor plasmatice. De asemenea şi constatarea că boala hemolitică prin izoimunizare nu este agravată de alimentaţia cu laptele matern poate constitui o dovadă că nu există un transfer al imunocorpilor de la mamă la copil prin lapte (10). Cantitatea de IgG şi IgM din laptele matern este deosebit de mică. Numai imunoglobulinele de tip A, secretate de glanda mamară, se excretă în lapte la un nivel înalt de concentraţie. În primele 2 zile, nivelul imunoglobulinei A colostrale este cuprins între 470 şi 693 mg/100 ml, pentru a scădea în ziua a 10-a la 140 mg/100 ml şi apoi la 30 mg/100 ml. De aici reiese importanţa colostrului în alimentaţia nou-născutului pentru imunitatea locală, mai ales a mucoaselor digestive.

O dovadă că imunitatea umorală a nou-născutului nu este modificată de alimentaţia cu colostru poate fi şi constatarea că, spre deosebire de anticorpii specifici colostrali, care fac parte din grupa IgA, anticorpii din serul nou-născuţilor fac parte din grupa IgG şi IgM.

I.6.2. IMUNITATEA

Toate nivelurile de apărare a nou-născutului prezintă un grad oarecare de deficienţă în comparaţie cu adultul.

Bariera mecanică a apărării este dezavantajată de pH-ul alcalin al secreţiilor fiziologice ale tegumentelor şi de absenţa lizozimului din secreţiile mucoaselor, în primele 2 zile de viaţă. Lizozimul are acţiune bactericidă şi face parte din grupa substanţelor cu imunitate nespecifică.

Scanned with OKEN Scanner

Fagocitoza este diminuată la nou-născut și în special la prematur, din cauza concentrației scăzute a opsoninelor serice. În concentrații mici, opsoninele pot fi evidențiate în serul copiilor care au atins vîrsta de 3—6 săptămîni, dar nivelurile de la adulți le ating numai în al doilea an de viață. Cele mai active opsonine fac parte din grupa imunoglobulinelor specifice (IgM și IgG); ele realizează o pregătire prealabilă a particulelor ce urmează a fi fagocitate. Fagocitoza este amplificată de complement.

Complementul este un ansamblu de enzime grupate în 9 complexe ($C'_1 \ldots C'_9$), care cuprind 11 proteine. El se găsește în ser și în umori și este unul din factorii fundamentali ai imunității nespecifice. Complementul, legat și activat de complexul antigen-anticorp, intervine în bacterioliză, citoliză și în hemoliză specifică. $Beta_1C$-globulina (echivalentul componentei C'_3) și $beta_1A$-globulina (produși de scindare enzimatică a C'_3 convertazei) prezintă niveluri serice foarte scăzute la prematurii de gradul al III-lea, scăzute la nou-născutul cu greutate între 1 500 și 3 000 g și apropiate de valorile adultului la nou-născutul peste 3 000 g.

Și properdina are valori scăzute la nou-născut. Properdina este o proteină termolabilă, cu greutatea moleculară mare și cu acțiune bactericidă nespecifică, în prezența complementului și a ionilor de magneziu. Trebuie menționat că properdina și complementul nu trec bariera placentară.

Apărarea imună prezintă o serie de particularități la făt și nou-născut legate de substratul morfologic și biochimic al răspunsului imun. În general, este bine stabilit că sinteza de anticorpi are loc în ribozomii limfocitului și plasmocitului, în urma stimulării antigenice. Substanțele străine organismului *(non self)* nu ajung ca atare la imunocite, ci numai după o prealabilă prelucrare antigenică. Prelucrarea antigenică are loc la nivelul celulelor sistemului reticuloendotelial (macrofage din măduva hematogenă, splină, ganglioni limfatici, celule endoteliovasculare, celule ale cavităților seroase, microglie etc.) și constă din degradarea incompletă a acestor substanțe, cu păstrarea determinantului antigenic (grupare biochimică, care-i definește individualitatea antigenică). Determinantul antigenic trece direct în celulele formatoare de anticorpi sau indirect, sub formă de informație antigenică, prin intermediul unei mici cantități de acid ribonucleic, mesager macrofagic. Mecanismele imunitare din perioada embriofetală nu sînt complet cunoscute. Se știe că prin trofoblastul placentar trec elemente celulare și serice de la mamă la făt, elemente cu antigenitate diferită, care stimulează dezvoltarea sistemului imunitar al fătului.

Scanned with OKEN Scanner

În prezent, s-a stabilit că limfocitele primare iau naştere în măduvă, de unde apoi, prin migrare, colonizează organele limfoide. Primele limfocite mature s-au găsit la 8—10 săptămîni în sînge, la 9 săptămîni în timus, la 17 săptămîni în splină şi la 18—22 săptămîni în ganglioni şi ţesutul limfatic al tubului digestiv. Din punct de vedere morfologic, cel mai precoce organ limfoid al fătului este timusul, care este complet dezvoltat la 20 de săptămîni. În ganglioni, maturizarea histologică, prin diferenţierea structurilor timo- şi medulo-dependente, este completă la 24 de săptămîni. De remarcat este faptul că centrii germinativi şi plasmocitele din splină, ganglioni şi ţesutul limfatic al tubului digestiv apar numai după naştere, sub acţiunea mediului extern. O devansare în dezvoltarea obişnuită a structurilor limfoide la făt se poate realiza în condiţiile unei infecţii prenatale. Plasmocitele apar în mod normal numai în prima săptămînă de viaţă postnatală. Fac excepţie feţii cu infecţie transplacentară, la care plasmocitele apar înainte de naştere.

În concluzie, se apreciază că organele limfoide şi capacitatea imunitară potenţială a produsului de concepţie sînt dezvoltate în jurul vîrstei gestaţionale de 25 de săptămîni.

Imunitatea celulară. Substratul imunităţii celulare este format din limfocitele mici, care se găsesc pretutindeni în ţesutul limfatic şi care constituie 90% din totalul limfocitelor. Aceste limfocite au antigenitate proprie, legată de antigenul teta din membrana celulară, pe baza căruia se prepară serul antilimfocitar utilizat în combaterea fenomenului de respingere a grefelor. În urma stimulării antigenice, limfocitele mici din timus şi sînge produc anticorpi şi suferă o intensă transformare blastică, cu proliferare mitotică. Anticorpii produşi nu se elimină în umori, ci rămîn legaţi de suprafaţa limfocitului (sesili) şi au antigenitate proprie diferită de a imunoglobinelor serice. De imunitatea celulară este legată hipersensibilitatea întîrziată la tuberculină sau la infecţia tuberculoasă, fenomenul de eliminare a grefelor şi imunitatea antitumorală.

Marea mobilitate a limfocitelor sensibilizate şi puterea lor de pătrundere în ţesuturi le permite să se deplaseze şi să acţioneze la nivelul antigenului. Limfocitele sensibilizate secretă o serie de substanţe nespecifice, limfokine, cu care acţionează asupra antigenului (factorul chemotactic, de mobilizare în focar a macrofagelor, de activare a macrofagelor, factorul citotoxic, de transfer Lowrance etc.). Celulele mici limfocitare se mai numesc şi celule timodependente (T). În aplazia timică (sindromul Di George),

Scanned with OKEN Scanner

capacitatea organismului de a realiza hipersensibilitatea la tuberculină și eliminarea grefelor este suprimată.

La naștere, copilul este capabil să dezvolte hipersensibilitatea întîrziată la tuberculină. Pozitivarea reacției la tuberculină se face la o lună după vaccinarea B.C.G. sau după infecția tuberculoasă, în general cu o săptămînă mai tîrziu decît în cazul copilului mai mare.

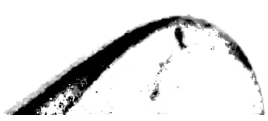
În cadrul imunității de grefă, capacitatea de protecție a nou-născutului este similară cu cea a adultului. Înainte de apariția limfocitelor, embrionul are o perioadă de toleranță imunitară puțin studiată. Aceasta joacă probabil un rol în recunoașterea proteinelor autologe. În această perioadă, pătrunderea la făt a limfocitelor materne imunocompetente ar putea fi o cauză avortogenă, dezvoltîndu-se boala grefonului împotriva gazdei. După apariția limfocitelor, boala grefonului împotriva gazdei este descrisă cu totul excepțional.

Celulele limfoide fetale au capacitatea de a păstra stimularea antigenică specifică care s-a produs în uter. Brody și colab. (4) au demonstrat memoria imunitară a limfocitelor la nou-născuții a căror mame au prezentat infecții urinare cu bacili *coli*.

Imunitatea umorală. Substratul celular al imunității umorale este format din limfocite B (medulodependente) și plasmocite, iar substratul biochimic este format din 5 clase de imunoglobuline, pe care aceste celule le sintetizează (IgM, IgG, IgA, IgD, IgE). Imunoglobulinele sînt formate din aminoacizi așezați în 4 lanțuri polipeptidice, două lanțuri grele și două ușoare. Din combinarea lanțurilor ușoare cu cele grele rezultă cele 5 clase de imunoglobuline. Fiecare clasă cuprinde subclase sau sisteme alotipice, care se deosebesc între ele prin structura diferită în aminoacizi a lanțurilor grele și ușoare (sistemul Gm cu 26 de subtipuri, sistemul Inv cu 3 subtipuri, Am etc.). Toate imunoglobulinele au o parte funcțională, care se leagă de antigen, numită *situs* combinativ.

Anticorpii din sîngele fătului și nou-născutului ne dau importante relații cu privire la dezvoltarea imunității umorale în ontogenia umană.

Clasa imunoglobulinelor M (IgM). Se mai numesc $beta_1$-macroglobulina, $beta_2$M-globulina, $beta_2$C-globulina. În clasa IgM se găsesc anticorpi antibacterieni, antivirali, aglutinine anti-Rh, anti-A, anti-B, autoanticorpi etc. Greutatea lor moleculară este mare (1 000 000) și nu trec bariera placentară (9). Timpul de înjumătățire este mic — între 4 și 9 zile. Fătul uman sintetizează IgM încă din săptămîna a 17-a de gestație, dar nivelele plasmatice rămîn extrem de scăzute pînă la naștere. La fătul infectat cu *Toxoplasma*



gondi, Treponema sau virusul rubeolei, nivelul seric al IgM se ridică peste 20 mg la 100 ml (25). La adult, valoarea IgM plasmatice este cuprinsă între 50 și 180 mg%.

Această clasă a imunoglobulinelor posedă o mare capacitate de a fixa complementul, în comparație cu clasa IgG, de unde derivă și efectul intens bactericid, mai ales față de germenii gram-negativi. În schimb, puterea lor de neutralizare a exotoxinelor bacteriene este foarte mică în comparație cu IgG. Imunoglobulinelor din clasa M li se atribuie un rol primar în controlul și limitarea bacteriemiei.

După naștere, IgM cresc în prima lună de viață, datorită contactului cu flora bacteriană, mai ales cea gram-negativă. Această creștere se constată și la animalele *germ-free**, dar la un nivel mult mai scăzut.

La copilul mai mare sau la adult, în cadrul răspunsului imun apar imunoglobuline de tip M la 3—6 zile după stimularea antigenică și numai la cîteva zile sau săptămîni după aceea apar imunoglobulinele de tip G.

La nou-născut și chiar mai tîrziu, în primul trimestru de viață, lipsește cel mai adesea faza a doua a răspunsului imun, adică creșterea imunoglobulinelor de tip G.

Profilaxia infecțiilor cu imunoglobulină standard nu prezintă eficiență față de germenii gram-negativi, deoarece prin procedeele de preparare se pierd imunoglobulinele de tip M.

Clasa imunoglobulinelor G (IgG). În clasa imunoglobulinelor G se găsesc majoritatea anticorpilor antivirali și antitoxinici. Această clasă cuprinde peste 80% din totalul imunoglobulinelor umane (1 200—1 800 mg/100 ml plasmă la adult).

De curînd s-a dovedit că organismul uman este capabil să sintetizeze IgG încă din perioada fetală precoce, dar marea majoritate a imunoglobulinelor plasmatice fetale sînt de origine maternă. Trecerea IgG de la mamă la făt prin placentă este foarte intensă după vîrsta gestațională de IV—V luni (13). Se apreciază că nivelul plasmatic al IgG la fătul de 33 de săptămîni se apropie de cel matern (700—1 700 mg/100 ml). Totuși, nou-născutul prematur are o concentrație a IgG din plasmă mai mică decît cea a nou-născutului la termen.

Trecerea prin placentă de la mamă la făt a anticorpilor specifici din grupa imunoglobulinelor G se face selectiv. În sîngele cordonului ombilical se găsește o categorie de anticorpi în con-

---

* Animale crescute în condiții de laborator, în afara contactului cu flora bacteriană.

Scanned with OKEN Scanner

centrație egală sau mai mare decît în sîngele matern și o altă categorie în concentrație mai mică; uneori, aceștia din urmă pot lipsi. În raport cu acest fenomen, imunitatea pasivă a nou-născutului este eficace față de varicelă, difterie, rubeolă, poliomielită, oreion, mai puțin eficace față de infecția stafilococică și streptococică și ineficace față de tusea convulsivă și tetanos.

După naștere, concentrația plasmatică a imunoglobulinelor de tip G scade, atingînd cele mai joase valori între 6 și 12 săptămîni (340 mg/100 ml). Apoi urmează o creștere progresivă, atingînd 500 mg/100 ml plasmă la un an și 770 mg/100 ml plasmă la doi ani.

Se apreciază că imunoglobulinele din clasa G transferate de la mamă sînt răspunzătoare de inhibiția sintezei fetale proprii, prin mecanism *feedback*. De asemenea, prezența anticorpilor (IgG) materni la nou-născut reduce intensitatea stimulului antigenic, prin eliminarea mai rapidă a antigenilor sub formă de complexe antigen-anticorp, prin aceasta reducîndu-se desigur și sinteza proprie de anticorpi.

Imunoglobulinele A (IgA). Din clasa imunoglobulinelor A fac parte anticorpi antibacterieni, antivirali și antitoxinici. Capacitatea lor de fixare a complementului este foarte mică. Totuși, în prezența lizozimului, pe care-l activează, ei produc o intensă bacterioliză. Nivelul seric la adult este în jur de 100 mg la 100 ml.

La nou-născut, imunoglobulinele de tip A apar în circulație numai după vîrsta de 2—3 săptămîni. În mod normal, nu pot fi puse în evidență la făt, deoarece nu trec bariera placentară. Prezența IgA în sîngele cordonului ombilical a fost evidențiată numai cînd fetii au suferit o infecție, cum este infecția citomegalică, sifilisul, rubeola sau toxoplasmoza. În clasa IgA se disting două categorii de anticorpi: o categorie care se află în sîngele circulant și a doua care se găsește în secrețiile externe ale mucoaselor tubului digestiv, aparatului respirator și urogenital.

Imunoglobulinele A secretoare protejează mucoasele împotriva bacteriilor și virusurilor, jucînd un rol important în imunitatea locală și formarea biocenozelor. Ele sînt sintetizate la nivelul organului secretor și au fost evidențiate în secrețiile mucoaselor imediat după naștere. Grație unei grupări chimice cu funcție antigenică, numită piesă secretoare, aceste imunoglobuline sînt rezistente la digestia peptică.

Imunoglobulinele E (IgE). Concentrația plasmatică a IgE este mică la indivizii sănătoși (0,001—0,01 γ la 100 ml), iar la cei cu alergoze este crescută.

IgE se fixează pe leucocite și mastocite și au rol în eliberarea aminelor vaso-active.

Scanned with OKEN Scanner

În boala Bruton, numai imunitatea umorală este afectată, în timp ce imunitatea celulară este indemnă. Rubeola congenitală poate determina deopotrivă atingerea imunității umorale și celulare.

Din punct de vedere imunogenetic, copilul are imediat după naștere o perioadă de tranziție, în care manifestă un răspuns intens față de unii antigeni (anatoxina tetanică, antigenul flagelar al salmonelei-H, tipul 18 Echo) și un răspuns slab față de alții (anatoxina difterică, atigenul somatic al salmonelei-O, virusul poliomielitic, stafilococul, bacilul *coli*).

În concluzie, se poate afirma că răspunsul imun celular și umoral, deși mai slab, există din perioadele cele mai precoce ale dezvoltării embriofetale și este normal de la vîrsta gestațională de 20—25 de săptămîni. Acest răspuns se perfectează după naștere, în contact cu mediul extern, care sporește nelimitat experiența imună a organismului, prin intensitatea și varietatea stimulilor antigenici. Organismul nou-născutului este deosebit de receptiv la infecția cu germeni gram-negativi, datorită nivelului scăzut al imunoglobulinelor de tip M, A și al unor factori ai complementului seric, a căror sinteză sporește de-abia postnatal, în contactul cu flora bacteriană din mediul extern.

Rămîn incomplet elucidate mecanismele de toleranță imună a fătului față de antigenele materne care trec bariera placentară. În prezent, s-a pus în evidență în sîngele fătului și în lichidul amniotic un factor care inhibă *in vitro* proliferarea limfocitelor umane. De asemenea, s-a constatat că limfocitele nou-născutului în vîrstă de 0—3 zile au proprietatea de a inhiba *in vitro* proliferarea limfocitelor normale umane.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ansaldi M.** — Fattori immunitori del latte materno, Min. pediat., 1968, 20, 1906.
2. **Altemeier W. A., Smith R. T.** — Imunologic aspects of resistance in early life, Ped. Clin. N. Amer., 1965, 12, 663.
3. **Borrone C., Cerutti Mainardi P., Gemme G., Famularo L.** — Gli aspetti della maturazione proteica serica nel neonato a termine e nel prematuro nela prima settimana di vita, Min. pediat., 1965, 17, 1 633.
4. **Brody J. I., Oski F. A., Walach E. E.** — Neonatal lymphocyte reactivity as an indicator of intra-uterine bacterial contact, Lancet, 1968, 1, 1 396.
5. **Dancis J., Lind J., Oratz M.** și colab. — Placentae transfer of proteins in human gestation, Amer. J. Obstet. Gynec., 1961, 82, 167.
6. **Dixon F. J., Guillarmond M. J., McConahey P. J.** — The effect of passivelly administered antibody on antibody synthesis, J. exp. Med., 1967, 125, 1 119.
7. **Fudenberg H. H., Fudenberg R. R.** — Antibody to ereditary human gammaglobulin (Gm) factors resulting from maternal-fetal incompatibility, Science, 1964, 145, 171.

Scanned with OKEN Scanner

8. **Fodor O.** — Tratat elementar de medicină internă, Ed. Dacia, Cluj, 1972.
9. **Gitlin D., Biasucci A.** — Development of gamma G., gamma A, gamma M, beta-1-C/beta 1A, C' esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha-1 antitrypsin, orosomucoid, beta-lipoprotein, alpha-2 macroglobulin and prealbumin in the human conceptus, J. clin. Invest., 1969, 48, 1 413.
10. **Gitlin D., Rosen F. S., Michael J. G.** — Transient 19S gamma-1-globulin deficiency in the newborn infant and its significance, Pediatrics, 1963, 31, 198.
11. **Gitlin D., Kumate J., Urusti J., Morales G.** — The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to foetus, J. clin. Invest., 1964, 43, 1 934.
12. **Grifols L., Cannivel F.** — Étude sur l'absorbtion par la voie gastrointestinale des anticorps chez de nouveau-né. Arch. franç. Pédiat., 1957, 14, 532.
13. **Kohler P. F., Parr R. S.** — Elevation of cord over maternal IgG imunoglobulin evidence for an active placental IgG transport, Nature, 1966, 210, 1 070.
14. **Lubin B., Boesman M. J., Michaels R. H.** şi colab. — A comparison of the gamaglobulin of human breast milk serum, J. Pediat., 1964, 68, 1 103.
15. **Lange M. M., Filandino G.** — Recherche sul passagio nel latte di isoemaglutinine nella malattia emolitica del neonato, Min. pediat., 1967, 15, 1 728.
16. **Lupea I., Rusu O.** — Distrofia prenatală şi imunoglobulinele serice, Obstet. şi Ginec., 1974, 2, 53.
17. **Paupe J., Meyer B.** — Les imunoglobulines chez le foetus et le nouveau-né, Path. et Biol., 1969, 17, 87.
18. **Papiernik M., Nezelof C.** — La promotion immunitaire du foetus humain, Arch. franç. Pédiat., 1970, 27, 777.
19. **Propp R. A., Alper C. A.** — C_3 synthesis in the human fetus and lack of transplacental passage, Science, 1968, 162, 672.
20. **Polonovski C., Colin J.** — Explorations biologiques en pediatrie, Expansion Scientifique Française, Paris, 1963.
21. **Richard T., Smith** — Biology of gestation (sub red. Assali), vol. al II-lea, Academic Press, New York-Londra, 1968, pp. 321—353.
22. **Schneegans E., De Moralt G., Dierheimer-Vaur C.** — Elevage des prematures au colostrum. Maturation des imunoglobulines chez le nouveau-né le prematuré, Arch. franç. Pédiat., 1962, 19, 663.
23. **Spineanu R.** — Studiul proteinelor serice la prematurii sănătoşi şi bolnavi în prima lună de viaţă, teză de doctorat, 1972.
24. **Scheidegger J. J., Martin E., Riotton G.** — L'apparition des diverses composantes antigeniques du serum au cours du developpment foetal, Schw. med. Wschr., 1956, 86, 224—226.
25. **Stiehm E. R., Ammann A. J., Cherry J. D.** — Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intra-uterine infections, New Engl. J. Med., 1966, 275, 971.

I.7. APARATUL DIGESTIV

Încă din viaţa intrauterină, tractul gastrointestinal ia parte la schimburile de lichide dintre mamă şi făt. De la 4 luni de gestaţie, cînd tubul gastrointestinal este bine format, fătul înghite lichid amniotic. Datorită acestui fapt, nou-născutul la termen are perfectate: reflexul de deglutiţie, peristaltica gastrointestinală, procesele de resorbţie şi parţial procesele de digestie.

Scanned with OKEN Scanner

Tulburarea circulației lichidului amniotic în tubul digestiv poate duce adesea la apariția unui hidramnios. În caz de hidramnios, se va căuta la nou-născut o malformație digestivă, cum este atrezia esofagului sau stenoza duodenală.

Din luna a IV-a—a V-a fetală, în intestin se formează meconiul. El este format din lichid amniotic, celule epidermice, fire de lanugo, fermenți digestivi, celule epiteliale intestinale, cristale de bilirubină, picături de grăsime, colesterol, substanțe de grup sanguin.

Din prima zi de viață, nou-născutul prezintă un număr de 3—4 scaune meconiale, de culoare neagră-verzuie. Din ziua a 3-a—a 4-a apar scaunele de tranziție, de culoare galben-verzuie, cu reacție ușor acidă și în număr de 4—6 pe zi. Caracterul mai apos al acestor scaune de tranziție este pus în legătură cu începutul activității florei bacteriene în colon. Tubul digestiv este steril la naștere; popularea bacteriană începe din primele ore de viață. La copiii alimentați natural, după 4—5 zile de la naștere, flora dominantă va fi formată din bacili *bifidus*.

Imediat după naștere, nou-născutul înghite aer, care, după un interval de 3—4 ore, poate fi găsit în colon, la examenul radiologic. Stomacul își începe activitatea ritmică în primele minute după alimentație și se evacuează complet după 2—4 ore. Evacuarea prin rect se face după aproximativ 8—15 ore. Resturi de bariu au fost găsite la mai multe zile după data ingestiei.

Nou-născutul este capabil, încă de la naștere, să digere fără dificultăți proteinele.

Digestia glucidelor, cu excepția dizaharidelor, este mai dificilă. Amilaza se secretă după mai multe săptămîni de viață.

Digestia grăsimilor este limitată de cantitatea și activitatea scăzută a enzimelor în primele 3 săptămîni de viață.

În ceea ce privește secreția de acid clorhidric, aceasta continuă să fie scăzută în toată perioada neonatală.

1.7.1. FICATUL ȘI ICTERUL FIZIOLOGIC

Funcția metabolică a ficatului se desfășoară încă din viața intrauterină. Înainte de naștere, activitatea de dezintoxicare și îndeosebi de conjugare și eliminare a bilirubinei este în foarte mare parte substituită de placentă. Acest lucru se poate deduce din faptul că, în artera ombilicală, nivelul sanguin al bilirubinei este mai mare decît în vena ombilicală. De asemenea, conținutul foarte redus de pigmenți biliari în meconiu este urmarea unui grad redus de prelucrare și eliminare a lor de către ficat.

Scanned with OKEN Scanner

Icterul fiziologic apare în ziua a 2-a—a 3-a de viaţă şi atinge maximum de intensitate în ziua a 5-a, iar la prematuri în ziua a 6-a—a 7-a. Dispare la nou-născutul la termen în săptămîna a 2-a, iar la prematur mai tîrziu, în săptămîna a 3-a de viaţă. Frecvenţa icterului fiziologic este de 50—80% la nou-născutul la termen şi de 90% la prematur. La baza icterului fiziologic din perioada neonatală stă mai mult un deficit trecător de acid uridindifosfoglicuronic şi de glicuroniltransferază. Acidul uridindifosfoglicuronic necesar conjugării bilirubinei indirecte se elaborează cu ajutorul glucozei. Deficitul de glucoză, care se constată, în general, imediat după naştere, perturbă producerea acestui compus. Glicuroniltransferaza este enzima care intervine în mecanismul glucuronoconjugării bilirubinei indirecte şi care îşi perfectează activitatea numai după prima săptămînă de viaţă.

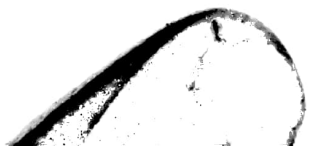
I.8. RINICHIUL

Rinichiul fetal începe să producă urină încă din luna a 3-a—a 4-a de viaţă. Urina produsă este hipotonă, are un pH în jur de 6 şi se elimină în lichidul amniotic. Rinichiul fetal participă şi la geneza lichidului amniotic. În viaţa intrauterină, balanţa acido-bazică a fătului nestresat este reglată, în mare măsură, de placenta şi rinichiul matern. Capacitatea de eliminare a valenţelor acide de către rinichiul fetal, rinichiul prematurului şi al nou-născutului la termen este limitată. La această concluzie s-a ajuns în urma determinării acidităţii titrabile din urină, a amoniogenezei şi a pragului renal pentru baze. Amoniogeneza scăzută este atribuită capacităţii scăzute a celulelor tubulare renale de a dezamina glutamina, precursorul amoniacului.

Aportul de fosfaţi sau alimentaţia prematurilor cu lapte de vacă, cu conţinut sporit de fosfaţi, duce la creşterea acidităţii titrabile urinare (H^+ legat de fosfat).

Se mai cunoaşte faptul că pragul renal pentru bicarbonat este mic în perioada neonatală şi creşte odată cu înaintarea în vîrstă. Aceasta face ca puterea de economisire a bazelor de către rinichi să fie redusă.

La nou-născut, eliminarea de urină se face în primele 24 de ore de la naştere. O întîrziere peste 48 de ore sugerează obstrucţia malformativă a căilor urinare sau agenezia renală. Obstrucţia inferioară a căilor urinare poate duce la hidronefroză congenitală. Cantitatea de urină eliminată în 24 de ore este în jur de 30 ml în primele 3 zile de viaţă, crescînd apoi pînă la 200—400 ml pe zi în săptămîna a 2-a.



Scanned with OKEN Scanner

La nou-născuții care provin dintr-o naștere patologică s-a constatat, în general, o scădere a funcțiilor renale. Densitatea urinară în primele 3 zile de viață este între 1 010 și 1 015, după care scade la 1 010—1 008, valori la care rămîne mai multe săptămîni. În primele 3 zile de viață diureza nu crește la proba de încărcare cu apă, iar în primele 3—6 zile diureza nu scade după administrarea de adiuretină.

În primele zile de viață, capacitatea de eliminare renală a clorului, ureei și natriului este scăzută.

Se consideră că imaturitatea morfofuncțională renală a nounăscutului este consecința particularităților hemodinamice din viața fetală: rezistențele vasculare crescute și circulația renală scăzută.

I.9. SISTEMUL NERVOS

La nou-născut, sistemul nervos central este incomplet dezvoltat morfologic și funcțional. La fătul la termen, greutatea creierului este în jur de 350 g, iar a măduvei spinării de 5 g. Creșterea și maturizarea sistemului nervos central este legată de înmulțirea și creșterea în volum a celulelor neuronale și gliale, proliferarea dendritelor și mielinizarea căilor nervoase. Diferențierea anatomică a scoarței apare în luna a III-a embrionară și se încheie după naștere. În viața fetală, substanța cenușie se dezvoltă mult mai rapid decît substanța albă, ceea ce face să apară scizurile și circumvoluțiile. La naștere, înmulțirea celulelor neuronale este aproape încheiată. După naștere, creșterea creierului este legată mai mult de proliferarea dendritelor și sinaptogeneză.

Maturarea funcțională a sistemului nervos este strîns legată de mielinizarea căilor nervoase. Mielinizarea începe la mijlocul vieții fetale și se continuă pînă la adolescență sau mai tîrziu.

Mielinizarea măduvei spinării începe mai devreme, întîi la nivelul regiunii cervicale și apoi se extinde progresiv spre porțiunile inferioare. Fibrele rădăcinilor anterioare se mielinizează înaintea celor din rădăcinile posterioare. Cel mai tîrziu — de-abia către vîrsta de doi ani — se mielinizează fibrele motorii ale căilor descendente, piramidale și tectospinale, în timp ce fibrele senzitive sînt deja mielinizate la fătul la termen.

Mielinizarea la nivelul encefalului începe din luna a VI-a a vieții fetale și progresează lent. În cea mai mare parte, mielinizarea se face între naștere și adolescență. La naștere sînt mielinizate numai fibrele ganglionilor bazali și fibrele ascendente care

Scanned with OKEN Scanner

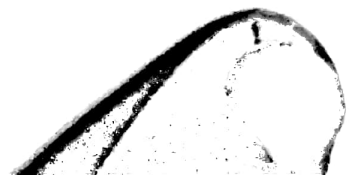
leagă măduva de encefal. Mielinizarea nervilor cranieni se termină la aproximativ 3 luni după naştere.

Cercetările mai noi au evidenţiat o legătură strînsă între vulnerabilitatea sistemului nervos central şi particularităţile sale morfologice corespunzătoare fazei de dezvoltare fetală (vezi şi p. 101).

Unele cercetări au arătat că ţesutul nervos al embrionului şi fătului are particularităţi enzimatice şi metabolice distincte de ţesuturile altor vîrste. Aceste particularităţi vizează consumul de oxigen, activitatea enzimatică şi baza energetică a celulei nervoase. Ţesutul cerebral fetal consumă mai puţin oxigen decît ţesutul cerebral adult. Consumul de oxigen în encefalul fătului scade de jos în sus, invers proporţional cu gradul de maturare nervoasă, după cum urmează: bulb, mezencefal, cerebel, talamus, nucleul caudat, scoarţa cerebrală. În bulbul fătului de IV—V luni, consumul de oxigen este foarte mare, în timp ce în talamus, nucleul caudat şi scoarţă e scăzut. La fătul la termen, consumul de oxigen din scoarţa cerebrală, nucleul caudat şi talamus creşte de 3 ori faţă de cel de la vîrsta menţionată (IV—V luni). Paralel cu creşterea consumului de oxigen în parenchimul nervos, se evidenţiază creşterea activităţii enzimelor oxidative din ciclul Krebs şi a ATP-azei. Creşterii activităţii ATP-azei i se acordă un rol important în transportul ionilor de Na, K. Activitatea anhidrazei carbonice, absentă la începutul dezvoltării embriofetale, apare mai tîrziu decît cea a enzimelor oxidative şi creşte într-un ritm mai rapid. Activitatea anhidrazei carbonice se manifestă mai întîi în măduva spinării şi apoi succesiv, de jos în sus, pînă la parenchimul encefalului. Odată cu avansarea în vîrstă a produsului de concepţie şi cu dezvoltarea funcţională a sistemului nervos central, se mai constată creşterea activităţii monoaminooxidazei şi acetilcolinesterazei. La fătul de 26—40 de săptămîni, activitatea colinesterazei în bulb şi mezencefal este la fel ca la vîrsta adultă, pe cînd în scoarţă şi nucleul caudat activitatea creşte ulterior.

Spre deosebire de enzimele amintite mai sus, fosfataza alcalină are cea mai crescută activitate în parenchimul nervos embrionar, în timp ce mai tîrziu, la vîrsta fetală de IV—V luni, activitatea sa scade foarte mult. La această vîrstă, îşi face apariţia şi se intensifică activitatea fosfatazei alcaline în vase, plexurile coroide şi meninge, atingînd nivelul adult.

Studii asupra sistemului nervos central s-au mai făcut şi în condiţii patologice. Astfel, s-a studiat semnificaţia activităţii scăzute a ATP-azei în condiţii de hipoxie (vezi şi p. 57, 58, 59) şi substratul energetic al celulei nervoase în condiţii fiziologice şi patologice (vezi şi pag. 75).



Scanned with OKEN Scanner

Activitatea electrică a sistemului nervos se manifestă precoce în viața prenatală. La nou-născut, activitatea EEG este neregulată, asincronă și predomină undele teta.

Avînd în vedere că la naștere sînt mielinizate măduva, bulbul, protuberanța, centrii vegetativi și nucleii centrali, în timp ce scoarța cerebrală, căile piramidale și extrapiramidale și nucleii subcorticali sînt numai la începutul procesului de mielinizare, se poate spune că nou-născutul este o ființă bulbo-spinală, cu activitate exclusiv reflexă (reflexe arhaice) și fără activitate voluntară și inhibiție corticală. Activitatea spontană a nou-născutului de la naștere pînă la vîrsta de o lună constă din alternarea unor mișcări de flexiune și extensie, ridicarea și rotirea capului. Hipertonia fiziologică, mai accentuată la nivelul mușchilor flexori, dispare la 3—4 săptămîni, odată cu procesul de maturizare a sistemului nervos. Reflexul cutanat plantar (Babinski) pozitiv și reflexele osteotendinoase accentuate se datoresc nemielinizării fibrelor fasciculului piramidal. În continuare, amintim cîteva funcții reflexe și activități motorii integrate cu semnificație clinică mai importantă: reflexul celor 4 puncte cardinale, reflexul senzitivo-motor, reflexul Moro, reflexul de agățare, antigravific, reflexul automat al mersului (vezi și p. 86).

Nou-născutul răspunde la stimuli dureroși și termici, dar e greu de apreciat dacă gradul sensibilității e așa de mare ca la adult. La înțeparea plantei apare tripla retracție a piciorului, gambei și coapsei. Stimulul luminos declanșează clipirea pleoapelor și aruncarea capului pe spate. Stimulul de durată poate produce reflexul pupilar. La sfîrșitul săptămînii a doua, nou-născutul privește obiectul, dar numai la 8—10 săptămîni îl fixează bine și îl urmărește. Stimulii sonori intensi produc clipirea pleoapelor și reflexul Moro. Auzul pare a fi prezent după primele zile de viață. Sensibilitatea gustativă există, deși diferențierea dintre sărat, amar și acru e probabil incompletă.

La naștere, lichidul cefalorahidian este limpede și apoi ușor xantocrom, datorită pigmenților biliari. Tensiunea sa este de 8 mmHg. Poate conține 30—100 hematii/mm^3, 20—30 limfocite/mm^3 și 0,30—0,50 g% albumină, care scade la 0,20 g% la sfîrșitul primei luni de viață.

I.10. TERMOREGLAREA

Termolabilitatea nou-născutului la termen este de mai scurtă durată decît a prematurului. Timp de 8—12 ore după naștere, temperatura nou-născutului la termen scade la 36° și chiar 35°C, pen-

Scanned with OKEN Scanner

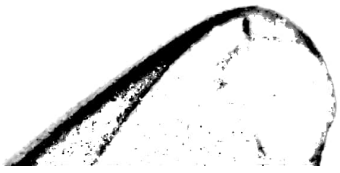
tru ca apoi să se urce la 36,5—37°C. Variațiile temperaturii între dimineață și seară sînt mici (monotermie). Termolabilitatea nou-născutului este pusă în legătură cu imaturitatea centrului de reglare termică, termoliza crescută și termogeneza insuficientă. Termoliza sau pierderea de căldură prin suprafața cutanată este mărită, deoarece suprafața cutanată raportată la greutatea corpului este de trei ori mai mare ca la adult (600 cm^2/kilocorp față de 200 cm^2/kilocorp). Deperdiția termică mai este favorizată și de stratul adipos subcutanat redus, mai ales la dismatur și prematur. Insuficiența termogenetică poate fi pusă în legătură cu hipoxia din timpul travaliului, cu rezervele scăzute de glicogen și eventual cu incapacitatea organismului neonatal de a metaboliza acizii grași liberi în primele ore de viață. Hipotermia mai este pusă în legătură cu țesutul adipos brun din regiunea interscapulară, care are rol termogenetic și care este diminuat la nou-născuții cu prematuritate accentuată și la prematurii cărora nu li se asigură confortul termic, prin îngrijire defectuoasă.

I.11. METABOLISMUL APEI ȘI AL ELECTROLIȚILOR

Volumul și distribuirea apei în organismul embrionului și fătului uman prezintă variații în raport cu vîrsta gestațională. La embrionul de 0,5 g, conținutul în apă este de aproximativ 93—95%, la fătul de 20 săptămîni de 88%, iar la fătul la termen de 75%. O caracteristică importantă a organismului imatur este aceea că sectorul extracelular conține un procent de apă mai mare decît sectorul intracelular. Proporția apei extracelulare față de cea intracelulară este de 4 ori mai mare la embrionul de 10 săptămîni, de 2,5 ori la fătul de 20 de săptămîni și de 1,8 ori mai mare la fătul de 30 săptămîni. La fătul la termen, cantitatea de apă din cele două sectoare este aproape egală.

Studiul constituenților anorganici din serul organismului imatur relevă de asemenea unele particularități (vezi tabelul II, după Widdowson și Dickerson). În serul fătului prematur, comparativ cu nou-născutul la termen, se constată o concentrație crescută de K, Mg, Ph, Cu și Zn, scăzută de Ca, Fe și egală pentru Na și Cl. La 24 de ore după naștere, concentrația de Fe scade la 50 µg/100 ml, pentru ca apoi pînă la 2 săptămîni să crească iarăși la valorile de la naștere sau chiar mai mult. În prima săptămînă după naștere, concentrația de cupru seric crește de la 50 la 150 µg/100 ml.

Labilitatea echilibrului hidroelectrolitic la nou-născut este legată de proporția mărită a lichidelor din spațiul extracelular, pier-



Tabelul II

Constituenţii anorganici din plasmă
(Widdowson şi Dickerson)

Electroliţi	Făt prematur	Nou-născut la termen
Na (mEq/l)	139	138
K (mEq/l)	10	6
Cl (mEq/l)	108	109
Ca (mg/100 ml)	9	11
Mg (mg/100 ml)	2,8	2,5
P (mg/100 ml)	14,9	6
Fe (µg/100 ml)	40	160
Cu (µg/100 ml)	200	50
Zn (µg/100 ml)	300	125

derile mari de apă prin piele şi respiraţie, capacitatea funcţională renală redusă (vezi şi p. 31) şi de unele defecţiuni neuroendocrine tranzitorii. Pierderile de apă prin piele şi respiraţie sînt mai accentuate decît la adult, deoarece nou-născutul are o suprafaţă cutanată, raportată la greutatea corporală, de 3 ori mai mare, la fel ca şi frecvenţa respiratorie: 45—50 de respiraţii/min. faţă de 18 respiraţii/min. la adult. S-a dovedit că pierderile de apă prin piele sînt cu atît mai accentuate cu cît gradul de prematuritate este mai mare. Prematurul de gradul III pierde în jur de 60 g/kilocorp/zi, în timp ce prematurul de gradul II numai 20 g/kilocorp/zi.

În continuare, amintim manifestările clinice cele mai frecvente ale tulburărilor metabolismului apei şi electroliţilor.

Edemele generalizate semnalizează, la nou-născuţii maturi, fie o incompatibilitate de grupă sanguină, fie o eventuală malformaţie renală. La prematuri, edemele sînt mai adesea urmarea unei permeabilităţi capilare crescute şi a incapacităţii funcţionale renale în eliminarea sărurilor. În astfel de cazuri, aportul de lichide va consta din ser glucozat 5—10%, fără adaos de ser fiziologic.

Edemele localizate apar la copiii traumatizaţi sau asfixiaţi la naştere, mai ales la nivelul extremităţilor inferioare. Reacţia vasculară la hipoxie şi la traumatismul intranatal constă în centralizarea circulaţiei, cu vasoconstricţie şi hipoperfuzie la nivelul extremităţilor. Acidoza locală şi hiperpermeabilitatea capilară consecutivă favorizează instalarea edemelor. Prognosticul acestor edeme este bun.

Scleredemul apare la prematurii de gradul II şi III şi este localizat mai ales la nivelul extremităţilor. În scleredem, pielea apare

Scanned with OKEN Scanner

îngroşată difuz, lucioasă, rece la palpare, iar la presiunea digitală lasă godeu.

Adesea, concomitent cu aceste edeme, se constată simptoame accentuate de exicoză, cu tendinţă la colaps şi hipotermie. Rehidratarea şi combaterea colapsului pot salva viaţa nou-născutului.

Scleremul însoţeşte o serie de afecţiuni ale nou-născutului cu grad mare de prematuritate (sindrom respirator, hemoragie cerebrală, septicemie) şi denotă un prognostic nefavorabil. Este localizat la nivelul extremităţilor, dar poate cuprinde corpul întreg. La palpare, tegumentele sînt reci, îngroşate, dure, lemnoase, nu lasă godeu şi nu se pot mobiliza pe planurile subiacente.

Scleremul pare a rezulta din centralizarea excesivă a circulaţiei în urma asfixiei perinatale. Tratamentul constă din corticoterapie sau ACTH şi confort termic optim.

De reţinut este faptul că răcirea copilului, ca urmare a unei îngrijiri necorespunzătoare, favorizează apariţia sau intensificarea edemelor. Aşa se explică dispariţia, în multe cazuri, a edemelor la simpla asigurare a confortului termic (incubator, „sticle calde" etc.).

Exicoza. Tegumentele mai deshidratate, cu turgor diminuat şi pliuri cutanate, se întîlnesc la copiii suprapurtaţi şi la cei cu hipotrofie intrauterină.

Febra de sete apare în primele zile de viaţă, concomitent cu scăderea fiziologică în greutate. Cînd aceasta depăşeşte scăderea obişnuită de 5—10% din greutatea de la naştere, datorită unui aport redus şi/sau pierderii mai mari de lichide, se instalează febra. Dispariţia ei prin rehidratare orală cu ceai glucozat 5—10% sau parenterală (în caz de intoleranţă digestivă) cu ser fiziologic şi ser glucozat 5% confirmă diagnosticul.

I.12. METABOLISMUL GLUCIDELOR

I.12.1. IMPORTANŢA METABOLISMULUI GLUCIDELOR IN PERIOADA EMBRIOFETALĂ ŞI NEONATALĂ

Astăzi este acceptată ideea că metabolismul glucidelor are o importanţă cu totul particulară la embrionul şi fătul în dezvoltare şi la nou-născut imediat după naştere. Importanţa deosebită atribuită glucidelor în această perioadă ontogenetică a reieşit din studierea coeficientului respirator (Q.R.) şi mai exact din studierea cu glucoză marcată, care a arătat în ce măsură glucoza este de fapt oxidată. Cînd Q.R. este apropiat de unitate (1), principala

Scanned with OKEN Scanner

substanță metabolică este constituită din glucide, iar cînd Q.R. este subunitar, principala substanță metabolică este constituită din grăsimi. Un coeficient respirator apropiat de 1 a fost găsit de Dickens (1930) la embrionul foarte mic de șobolan, de Benedict (1915) la nou-născutul uman imediat după naștere și de Hard (1944) la nou-născutul de cobai. Davis (10) arată că majoritatea copiilor au după 8 ore de viață un Q.R.=0,7, ceea ce sugerează că ei ar trăi numai din grăsimi.

Cu ajutorul deuteriului încorporat în lipide s-a dovedit că fătul de iepure (28) nu utilizează grăsimea ca sursă de energie. McCance a arătat că nou-născutul uman *à jeun* utilizează o cantitate foarte mică de acizi aminați, iar Yernell (cit. de 11) arată că ficatul nou-născutului de cîine poate oxida alanina și glutamatul numai la cîteva zile după naștere.

Deci, dacă degradarea oxidativă a lipidelor și proteinelor în țesuturile embriofetale și neonatale este absentă sau slabă, este aproape sigur că glucidelor le revine, pe lîngă rolul de furnizor energetic, și un important rol în diverse sinteze.

La cele de mai sus se adaugă importanța energetică deosebită a glucidelor în condiții de anoxie la făt și nou-născut. Din experiența clinică reiese că fătul și nou-născutul uman supraviețuiesc o perioadă lungă de timp în condiții de anoxie, perioadă care ar fi fatală pentru omul adult. Inhibînd la animale glicoliza (16) cu ajutorul iodoacetatului, s-a redus substanțial timpul de supraviețuire la anoxie. La maimuțele nou-născute asfixiate (32), creșterea pH-ului cu ajutorul bicarbonatului de natriu și adaosul de glucoză prelungesc timpul de supraviețuire la anoxie. Aceasta se datorește faptului că un pH sub o anumită limită (aproximativ 7) inactivează unele enzime glicolitice și suprimă energogeneza prin glicoliză, determinînd astfel moartea celulară.

Aspectele menționate mai sus conferă rațiune suficientă cercetărilor care abordează metabolismul glucidelor ca bază energetică în perioadele ontogenetice cu risc hipoanoxemic. În perioada perinatală, produsul de concepție uman este extrem de mult expus la agresiunea hipoxică, iar consecințele se reflectă în mortalitatea feto-neonatală și în sechelele mai ales neuropsihice ale copilului.

I.12.2. REZERVELE DE GLUCIDE ȘI SEMNIFICAȚIA LOR FUNCȚIONALĂ

Principalul substrat care stă la baza formării glicogenului în țesuturile embriofetale se consideră a fi glucoza maternă, care trece fără întrerupere prin placentă spre produsul de concepție. Constituirea rezervelor de glicogen, ritmul lor de acumulare și in-

Scanned with OKEN Scanner

tensitatea depleției lor diferă de la țesut la țesut și de la o specie la alta, fără a se cunoaște pe deplin determinismul acestor procese. Datele obținute de Ville (cit. de 11 și 29) — care a studiat avorturile terapeutice — și cele ale lui Shelley (29, 30) — care a studiat nou-născuți în vîrstă de 24—43 de săptămîni de gestație, ce au decedat la scurt timp după naștere — furnizează cunoștințele actuale privind rezervele de glicogen ale produsului de concepție uman.

Astfel, la 8—10 săptămîni de gestație, cînd ficatul are de-abia urme de glicogen (35), miocardul conține 30—40 mg/g de țesut, plămînul 10 mg/g de țesut, mușchiul scheletal între 5 și 10 mg/g de țesut. Cea mai mare concentrație de glicogen în ficat (132 mg/g de țesut), în musculatura scheletală (30—40 mg/g) și în miocard (39—47 mg/g) este atinsă cînd fătul ajunge la termen. În plămîn, cea mai mare concentrație de glicogen este atinsă la jumătatea duratei de gestație (20—30 mg/g), scăzînd apoi la nivelurile apropiate de ale adultului (5 mg/g) chiar înainte de termen. În placentă, concentrația cea mai mare de glicogen (10 mg/g) este atinsă precoce în timpul gestației, pentru ca apoi să scadă continuu spre termen. În creier, cantitatea glicogenului este în jur de 2 mg/g.

În primele 24 de ore după naștere, cantitatea de glicogen hepatic scade pînă la 10% sau mai mult din valoarea maximă atinsă antenatal și se menține scăzută cîteva zile, după care începe să crească, atingînd nivelul adultului la 2—3 săptămîni de viață. O scădere a glicogenului după naștere, mai puțin accentuată, dar constantă, se remarcă în musculatura miocardului, musculatura scheletică și în diafragm. Glicogenul din miocardul animalelor, spre deosebire de cel din miocardul uman, începe să scadă înainte de naștere.

Pentru a descifra dinamica glicogenului tisular la embrion, făt și nou-născut, s-au făcut investigații asupra activităților enzimatice și asupra factorilor hormonali, fără de care nu se poate concepe formarea, acumularea și depleția rezervelor de glicogen, în raport cu nevoile fiziologice, diferitele influențe ecologice și cu prescripția genetică codificată specific speciei.

În ceea ce privește enzimele glicogen-sintetazice hepatice, s-a constatat că au o activitate crescută în perioadele de inițiere și creștere accentuată a acumulărilor de glicogen. Autorii citați de Dawes (11) au găsit o activitate crescută a enzimelor uridin-difosfoglucozo-α-glucan-glucoziltransferază și uridin-difosfoglucozo-pirofosforilază în ficatul șobolanului fetal (Ballard) și a fosfoglucomutazei în ficatul iepurelui fetal (Stave). La cobai, aceste enzime au fost găsite active înainte de apariția glicogenului. Constatarea

Scanned with OKEN Scanner

unei activități scăzute a glucozo-6-fosfatdehidrogenazei în ficatul de cobai și șobolan (18, 25) în ultima perioadă a gestației — cînd acumularea glicogenului are cel mai intens ritm — a fost pusă pe socoteala deversării întregii cantități de glucoză — adică și a acelei care ar lua calea pentozofosfatică — spre formarea de glicogen. La fătul de miel s-a pus în evidență încorporarea de piruvat în glucide, ceea ce arată că la această specie există și o gluconeogeneză fetală (3). În ceea ce privește enzimele care participă la depleția depozitelor de glucide, s-a constatat că acestea au o activitate scăzută în perioadele cu elaborare de glicogen, cum este cazul glucozo-6-fosfatazei în ficatul embrionului uman de 8—10 săptămîni (35) și a fosforilazei din mușchiul scheletal al fătului de șobolan. Imediat după naștere, activitatea fosforilazei (4) și a glucozo-6-fosfatazei (Dawkins, 1966) cresc, însoțind depleția accentuată de glicogen.

Rolul hormonilor care participă la metabolismul glucidelor în viața embriofetală, la animale, a fost dovedit de Jost (cit. de 11) pentru hipofiză și suprarenală. Acesta a arătat că glicogenul hepatic nu crește la fetii de șobolan și iepure de casă care au fost decapitați și ale căror mame au fost suprarenalectomizate. Jackuot (18) a constatat că, la șobolanii fetali decapitați, activitatea enzimelor de sinteză a glicogenului scade (uridin-difosfoglucozo-α-glucan-glucoziltransferază și fosfoglucomutază), iar glucozo-6-fosfatdehidrogenaza — care canalizează glucoza spre calea pentozofosfatică — crește, defavorizînd în acest fel glicogenogeneza.

În ceea ce privește insulina, nu există date suficiente care să clarifice intervenția ei în metabolismul glucidelor la făt.

Din cele de mai sus reiese că există o legătură între evoluția depozitelor de glicogen, pe de o parte, și starea enzimatică și hormonală, pe de altă parte, deși datele științifice de pînă acum sînt încă laconice și nu pot clarifica toate problemele care se pun în acest cadru.

În ceea ce privește semnificația funcțională a depozitelor de glicogen, se presupune că aceasta este aceeași ca la adult, cel puțin în perioada de sfîrșit a gestației. Goldwater și Stetten (cit. de 11) au calculat la fătul de șobolan că încorporarea de deuteriu în glicogen este de 6 mg/g/zi, iar acumularea de glicogen este de numai 2 mg/g/zi, ceea ce sugerează că 60% din glicogenul care se formează este utilizat. S-a dovedit că hipoxia la fetii de miel crește glicogenoliza, prin intermediul stimulării secreției de catecolamine (7). O serie de autori (cit. de 11) au dovedit — prin experiențe pe animale gestante — că postul, insulina și adrenalectomia produc o scădere a glicogenului fetal, prin scăderea aportului

Scanned with OKEN Scanner

de glucoză către făt, din cauza hipoglicemiei materne, ceea ce forţează glicogenoliza acestuia.

La nou-născuţi, stresul natal — condiţionat de hipoxia temporară, compresiunea mecanică şi temperatura scăzută a mediului înconjurător — produce o depleţie de glicogen şi o hiperglicemie tranzitorie. Deficitul de glicogen datorit hipoxiei este accentuat la nou-născutul uman ca urmare a aportului scăzut de glucide consecutiv introducerii tardive a alimentaţiei şi ca urmare a consumului energetic mare pentru termogeneză şi pentru nevoile de efort muscular. Este solicitată îndeosebi musculatura aparatului respirator şi musculatura miocardului. Toate aceste nevoi nutritive se satisfac pe baza rezervelor proprii de glucide. La speţa umană, rezervele cele mai utilizate în primele ore de viaţă (10) sînt glucidele. La animale, chiar în primele 4 ore de viaţă, se constată deosebiri ale coeficientului respirator şi anume: la iepuri, glucidelor le revine mai puţin de 12%, iar la purcei, peste 50% din consumul total de oxigen, ştiindu-se că purceii au depozite mai mari de glicogen decît iepurele de casă. Raţiunea pentru care consumul de glucide este obligatoriu imediat după naştere ar putea fi, la om, criza obişnuită de oxigen în această perioadă de trecere de la circulaţia fetoplacentară la circulaţia de tip adult şi la respiraţia pulmonară. Competiţia pentru rolul de sursă de energie între lipide şi glucide este cîştigată de ultimele, deoarece acestea consumă mai puţin oxigen decît primele, ceea ce reprezintă o adaptare la criza momentană de oxigen. Dar această motivaţie nu este suficientă la toate animalele, după cum am văzut mai sus: iepurele consumă mai puţin glucide, dar şi rezervele lui de glicogen sînt mai mici decît ale purceilor, ceea ce ar putea sugera că şi cantitatea depozitelor de glicogen influenţează gradul de catabolizare a glucozei.

I.12.3. HOMEOSTAZIA GLICEMICĂ ŞI REGLAREA ENDOCRINOENZIMATICĂ

Glicemia fătului este mai mică decît glicemia maternă. Acest lucru este uşor de înţeles, avînd în vedere dinamica enzimelor şi a acumulărilor de glicogen pe scară embriofetală, discutată mai sus. Astfel, depozitarea de glicogen în ţesuturi creşte cu vîrsta fetală şi cu creşterea activităţii enzimelor glicogen-sintetazice, în timp ce enzimele glicogenolitice au o activitate mai scăzută. Dawes (12) a dovedit experimental că fătul precoce de miel face — în condiţii de hipoxie — o hipoglicemie persistentă, cu niveluri chiar pînă la 0, în timp ce mai tîrziu, cînd creşte activitatea enzimelor glicogenolitice şi a glucozo-6-fosfatazei, scăderea

Scanned with OKEN Scanner

postasfixică a glicemiei este urmată de creşterea ei imediată. Se cunoaşte însă faptul că placenta utilizează o parte din glucoza care o traversează, accentuînd astfel şi ea gradientul glicemic mamă-făt.

Glicemia în artera ombilicală a nou-născutului uman matur şi prematur a fost relevată de Stembera ca fiind între 60 şi 75% din valorile glicemiei materne (33). Ceea ce este important este faptul că hipoxia, aşa cum s-a arătat anterior, stimulează eliberarea de catecolamine şi acestea mobilizează glucoza din glicogenul hepatic cînd enzimele implicate în acest proces sînt maturizate. Ca atare, feţii supuşi la hipoxie vor prezenta atît glicemia, cît şi consumul de glucoză crescute. Dar consumul crescut de glucide nu se face numai prin impulsiune hormonală, ci, mai ales, prin mecanism biochimic (efectul Pasteur), care este o formă filogenetică mai veche de reglare metabolică a glucozei. De asemenea, hipoxia opreşte evoluţia acidului piruvic spre oxalacetat sau acetat şi-l converteşte în acid lactic, ceea ce face ca nivelul lactacidemiei să crească. Dawes şi colab. (13) au demonstrat acest lucru în experienţele pe animale. Astfel, determinarea sincronă a lactacidemiei şi glicemiei ne poate ilustra unul din mecanismele patogenice ale hiperglicemiei la nou-născut. Raportul lactat-piruvat, care se găseşte la graniţa dintre glicoliza anaerobă şi ciclul Krebs, poate reflecta anumite relaţii biochimice la nivel celular, cu numeroase implicaţii enzimometabolice (21). Aceste date privind hipoxia, glicemia şi lactacidemia ilustrează unul dintre mecanismele oscilaţiilor glicemice în faza perinatală. Scăderea obişnuită a glicemiei după primele ore de viaţă nu este consecinţa, de exemplu, a epuizării rezervelor de glicogen, ci este mai ales revenirea la glicemia fetală, care a fost crescută de stresul provocat de naştere, ca urmare a hipoxiei, compresiunii mecanice şi a mediului exterior mai rece. Valorile glicemiei sînt, la cîteva ore după naştere, în jur de 50 mg% pentru nou-născutul la termen şi de 40 mg% la nou-născutul prematur (10).

Creşterea glicemiei începe la 3—4 zile după naştere la nou-născutul la termen şi mai tîrziu la nou-născutul prematur. Această creştere depinde de maturarea funcţiilor gluconeogenetice, de aportul de glucide prin alimentaţia precoce şi de o temperatură optimă a mediului înconjurător, care menajează consumul de glucoză (23).

Reglarea glicemiei depinde de cantitatea depozitelor de glicogen, de factorii hormonali şi de factorii enzimatici. *Depozitele de glicogen,* îndeosebi cele hepatice, suferă — aşa cum am văzut mai sus — o importantă depleţie, imediat după naştere, ceea ce sugerează rolul lor activ în menţinerea glicemiei. Relaţia dintre

Scanned with OKEN Scanner

glicogen și glicemie a fost dovedită de Shelley (30) la nou-născuții speciei umane care au decedat. El a apreciat că scăderea glicogenului hepatic sub o anumită limită, de aproximativ 5 mg/g, determină instalarea hipoglicemiei, prin diminuarea glicogenolizei.

Cercetările hormonale efectuate la nou-născutul speciei umane au pus în evidență o serie de aspecte particulare, legate de vîrsta și de greutatea la naștere. Astfel, răspunsul la glucagon (8, 9, 30) a indicat o creștere mai mică a glicemiei în primele 4 ore după naștere decît mai tîrziu și la prematuri decît la maturi, în cazul folosirii unor doze mici (30 μg) de glucagon. Dacă doza de glucagon administrată crește la 300 μg, răspunsul glicemic nu diferă în funcție de vîrstă, ci numai în funcție de greutatea la naștere și anume, la prematur, răspunsul rămîne diminuat în primele 3—7 zile de viață. Răspunsul diminuat al prematurului după administrarea de glucagon s-ar putea datori depozitelor mai mici de glicogen hepatic, nivelurilor scăzute de glicocorticoizi și activității diminuate a enzimelor glicogenolitice și gluconeogenetice. Dealtfel, Mingeon (cit. de 11) a relevat rolul nivelului scăzut de 17-hidroxicorticoizi la nou-născuții prin cezariană, care prezintă un răspuns diminuat la administrarea de glucagon, comparativ cu copiii născuți pe cale vaginală.

În plasma fătului uman, glucagonul a fost evidențiat începînd cu a 18-a săptămînă de gestație. Rolul fundamental al glucagonului pare a consta în corectarea hipoglicemiei fiziologice a nou-născutului. Girard și Assan au constatat că glucagonul crește după naștere, odată cu hipoglicemia fiziologică, anticipînd activarea fosforilazei și glicogenolizei hepatice. La animalele nou-născute, s-a dovedit că glucagonul, pe lîngă activarea glicogenolizei, mai participă la activarea gluconeogenezei.

Răspunsul prelungit la glucagon și revenirea lentă a glicemiei după glicemia provocată (1, 2, 5, 9, 20) a făcut pe mulți autori să susțină existența unui deficit în ceea ce privește secreția de insulină. Determinările de insulină din plasmă, cu ajutorul metodei imunologice (19, 31, 34; Tiernan, cit. de 11), au furnizat însă valori cuprinse în limitele normale ale sugarului și adultului. Persson și Gentz (27) au pus răspunsul prelungit la glucagon și captarea lentă a glucozei în țesuturi pe seama nivelului crescut de acizi grași liberi din plasmă. Acizii grași în concentrație mai mare inhibă enzimele răspunzătoare de intensitatea fluxului de glucoză prin căile sale de degradare (hexokinaza, glucokinaza, glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza și piruvatkinaza). De remarcat că, la miel, deși acizii grași liberi din plasmă sînt crescuți, asemănător cu nou-născutul uman, totuși constanta de captare a glucozei în țesuturi

Scanned with OKEN Scanner

este nealterată. Aceasta demonstrează că nu există o claritate deplină în ceea ce privește toate condițiile biologice care limitează unele dintre funcțiile insulinei. Acesteia i se atribuie două funcții mai de seamă: aceea a activării transferului de glucoză în celula musculară, adipoasă, a glandei mamare și intervenția ei la nivelul aparatului genetic răspunzător de inducția-represia cîtorva enzime glicolitice. Mecanismele intime de intervenție a insulinei la aceste două niveluri sînt mult discutate și nu există pînă în prezent o concordanță de vederi. Este cunoscut faptul că transportul de glucoză în celulă este activat de mai mulți factori, ca: insulina, efortul muscular, anoxia sau un nivel de glucoză mai crescut în mediul pericelular. Nivelul normal sau scăzut al glicemiei realizează pătrunderea glucozei, respectiv scăderea pătrunderii ei, în celula nervoasă, unde, la fel ca și în ficat, insulina nu intervine ca activator al transferului de glucoză. Levine (cit. de 14) a dovedit că efortul muscular scade glicemia în absența insulinei, la fel ca și inhibitorii fosforilării oxidative (dinitrofenolul). Reiese că, alături de insulină, și factorii de mai sus deschid barierele celulare pentru glucoză. Dacă insulina acționează și metabolic la nivelul ciclului Krebs, cum au sugerat unii (15), ea ar putea juca pentru glucoză și rolul de sorb metabolic, în afară de activarea transferului la nivelul membranei celulare, pe care-l realizează și ceilalți factori, prin mecanisme probabil diferite. Se știe că anoxia și acidoza inhibă funcția ciclului Krebs și inactivează insulina; ca atare, acest fel de captare a glucozei prin intervenția insulinei (transfer+utilizare metabolică) este anihilat. Aceste date asupra activității insulinice au fost comentate aici luînd în considerare că acidoza și hipoanoxemia sînt stări fiziopatologice frecvente în perioada perinatală. Același lucru se poate spune și despre parametrii biologici plasmatici, ca piruvatul, și anume că ar putea fi corelați cu nivelurile de activitate insulinică plasmatică, admițînd inervenția insulinei în metabolismul intermediar. În ceea ce privește factorii de contrareglare a metabolismului glucidelor la nou-născuți, în literatură se menționează, pe lîngă glucagon, somatotropina (31), glucocorticoizii și catecolaminele.

Somatotropina este secretată de hipofiza fetală. Ea nu traversează bariera placentară. Se admite că, în perioada fetală, intervine în perfectarea sintezei glicogenului hepatic, alături de glucocorticoizi. Plecînd de la constatarea că anencefalii se nasc cu talie normală, s-a contestat rolul somatotropinei în creșterea somatică a produsului de concepție.

La naștere, somatotropina este de 100 de ori mai crescută decît la adult, scăzînd la 1/3 în a două săptămînă de viață la matur;

Scanned with OKEN Scanner

la prematur poate chiar să crească. Nivelul somatotropinei crește pînă la vîrsta de 2 săptămîni, atît la hipoglicemia postinsulinică, cît și la hiperglicemia după administrare de glucagon. În ceea ce privește nivelul plasmatic al *glucocorticoizilor*, acesta este normal sau chiar crescut, cu excepția faptului că *turnover*-ul lor este mai lent, ceea ce ar putea să ne facă să reflectăm la gradul de eficiență mai diminuat al acestor hormoni.

În viața intrauterină, glucocorticoizii activează sinteza și stocajul glicogenului hepatic, favorizează formarea surfactantului pulmonar și se pare că intervin și în inducția parturiției.

După cum am văzut, scăderea glicemiei după naștere, la nounăscutul normal și nealimentat, nu reprezintă altceva decît revenirea ei la valorile fetale. Rezervele hepatice de glicogen preiau după naștere aprovizionarea maternă cu glucoză. Rezervele mici de glicogen determină însă o limitare a consumului de glucoză, care se însoțește compensatoriu de o mobilizare și oxidare crescută a acizilor grași din grăsimile stocate. După 3—4 zile de viață, se constată la nou-născutul uman o creștere a glicemiei, care se datorește probabil dezvoltării capacității gluconeogenetice. Astfel, în perioada neonatală umană, se dezvoltă capacitatea de convertire a galactozei și fructozei în glucoză, care — comparativ cu vîrstele mai înaintate — este destul de redusă (9, 24). Sinteza glucozei din compuși cu 3 atomi de carbon (piruvat, lactat) se face numai cu participarea hexozodifosfatazei, care la animalele fetale este absentă sau diminuată, iar după naștere, activitatea ei crește foarte mult (3). Conversia aminoacizilor în glucoză nu se face în ficatul fetal al unor animale; ea crește însă în primele zile după naștere (Hahn și Yarnell, cit. de 11). Yarnell a descris la căței o devansare a dezvoltării obișnuite a gluconeogenezei după administrarea de hidrocortizon înainte de naștere.

Pe baza datelor mai sus amintite, se poate spune că glicemia scăzută a prematurului, o perioadă de timp mai prelungită decît la nou-născutul matur, ar putea fi expresia nașterii într-o perioadă de timp prematură dezvoltării enzimelor gluconeogenetice, cînd depozitele de glicogen și lipide sînt mici. La animale s-a verificat că glicogenogeneza hepatică crește după ce glicemia a atins valorile adultului. Această creștere este legată îndeosebi de apariția glucokinazei hepatice (36).

Este bine stabilit faptul că în perioada neonatală există tulburări de glicoreglare și aceste tulburări sînt mai pronunțate la nounăscutul prematur decît la cel matur.

Cîteva aspecte din clinica perinatală arată aproape cu certitudine că gradul de maturizare a pancreasului fetal este strîns legat

Scanned with OKEN Scanner

de intensitatea aportului de substrat. O supraîncărcare sau un aport mai diminuat de substrat pot devansa sau întîrzia programul genetic în legătură cu ritmul de dezvoltare a pancreasului endocrin.

În acest sens, se poate invoca observația clinică asupra nounăscuților prematuri proveniți din mame diabetice. La aceștia, ritmul de creștere ponderală este mai accelerat decît cel al prematurilor ce provin din mame sănătoase. La nou-născuții din mame diabetice există un hiperinsulinism fiziologic încă din perioada de dezvoltare fetală. Un însemnat număr de autori susțin că în perioada fetală insulina are un rol mai mult anabolic decît de reglare a glicemiei. Insulina administrată la fătul de cobai scade glicemia și sporește stocajul de lipide și retenția azotată. Nivelurile sanguine ale somatotropinei nu s-au găsit mai ridicate la nounăscuții supraponderali din mame diabetice, decît la cei născuți din mame sănătoase. Grasso a arătat că prematurii secretă mai multă insulină după perfuzia cu acizi aminați decît după perfuzia de glucoză.

Reflectînd la afirmațiile acelor autori care susțin funcția anabolică a insulinei în perioada fetală, putem presupune că niveluri normale de insulină la nou-născutul prematur ar putea acționa deficitar în sistemul de glicoreglare. Saporrito și colab. au găsit la nou-născuții prematuri niveluri de insulină asemănătoare cu cele găsite de Hales și Milner la nou-născuții maturi. Ei au determinat insulina prin metoda radioimunologică. În ceea ce privește deosebirea între indicele de captare tisulară a glucozei la maturi și cel de la prematuri, există o unitate de vedere în literatură. Captarea tisulară a glucozei este mai scăzută la nou-născutul prematur, decît la nou-născuții maturi (vezi tabelele III și IV). Dacă se admit niveluri identice de insulină între matur și prematur pentru explicarea deosebirii de captare tisulară a glucozei, s-ar putea invoca un grad de prematuritate funcțională a insulinei în cadrul procesului de trecere de la atributul său anabolic, din perioada fetală, la funcția obișnuită de reglare a glucozei sanguine, în perioada de viață extrauterină.

Avînd în vedere cele de mai sus, se poate considera că determinarea biologică a activității insulinice a plasmei ar releva mai bine diferența între copilul matur și cel prematur în ceea ce privește intervenția insulinei în reglarea glicemică, decît determinarea radioimunologică a insulinei. Activitatea insulinică a plasmei la prematuri este semnificativ statistic mai scăzută decît la nounăscuții la termen. Prematurii prezintă o activitate insulinică a

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul III

Valorile glicemiei (G) şi activităţii insulinice a plasmei (A.I.P.) la nou-născuţii maturi: à jeun (I), la 12—16 min. (II) şi la 60 min. (III) după administrarea de glucoză şi ale coeficientului de captare tisulară a glucozei (K)
(după Lupea)

Maturi			Glicemia mg% ml			K	A.I.P. μU/ml		
Nr. cazului	Greutatea (g)	V ârst	I	II	III		I		III
1	3 700		20,3	195	70,9	0,925	250	372	340
2	3 600		48	218	48	1,380	46	440	320
3	3 500	între 40	45,5	117	79	0,359	170	600	420
4	3 200	şi 60 de	25	97	49	0,624	500	840	800
5	3 700	ore	70	84	57	0,354	190	680	410
6	2 900		82	130	57	0,754	110	360	210
7	3 600		66	152	98	0,401	180	800	420
8	3 500		76	141	88	0,431	240	480	320
9	3 400		107						
10	4 000		89	165	110	0,371	400	850	396
11	3 400		33	120	50	0,800	150	620	210
12	4 000		—	118	68				
13	3 400		88	138	79				
14	3 300		84	96	77				
Media	3 510		66	136	72	0,639	263,3	604,2	384,6

plasmei mai scăzută atît *à jeun*, cît şi la 15 min. după administrarea de glucoză.

Din prelucrarea statistică a datelor noastre (tabelul V) privind activitatea insulinică plasmatică şi indicele de captare tisulară a glucozei la nou-născut, se desprind următoarele concluzii:

1. Activitatea insulinică a plasmei *à jeun* este mai scăzută la prematur decît la matur. Diferenţa dintre activitatea insulinică plasmatică a prematurului şi cea a maturului este semnificativă din punct de vedere statistic.

2. Glicemia şi indicele de captare tisulară a glucozei sînt mai scăzute la prematuri decît la maturi. Diferenţele sînt semnificative din punct de vedere statistic.

3. Dinamica activităţii insulinice plasmatice pe fondul hiperglicemiei provocate se caracterizează la nou-născuţii prematuri printr-un răspuns mai întîrziat şi o revenire mai lentă la valorile iniţiale faţă de nou-născuţii la termen.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IV

Valorile glicemiei şi activităţii insulinice a plasmei la nou-născuţii prematuri: à jeun (I), la 12—15 min. (II) şi la 60 min. după administrarea de glucoză şi ale coeficientului de captare tisulară a glucozei (K)
(după Lupea)

Prematuri			Glicemia mg % ml			K	A.I.P. µU/ml		
Nr. cazului	Greutatea (g)	Vîrsta	I	II	III		I	II	III
15	1 500		42	151	88	0,493			
16	1 800		35	154	81	0,587			
17	1 600		34	174	115	0,378			
18	1 500	între	39	155	119	0,241			
19	1 500	40 şi 60	2	103	74	0,302			
21	1 600	de ore	48	153	117	0,241			
22	1 800		42	96	77	0,202	200	500	390
23	2 200		87	81	49	0,458			
24	1 000		24	123	104	0,174	190	520	340
25	2 400		31	110	32	1,129	250	620	310
26	2 300		29	129	94	0,105	140	390	170
27	1 500		39	29	12	0,806	220	650	480
28	1 200		60	87	60	0,339	100	290	330
29	1 300		19	107	31	—	100	400	300
30	1 300		25	82	62,5	0,244	240	380	270
Media	1 600		37	116	76	0,351	144	375	259

Tabelul V

Rezultatele prelucrării statistice a valorilor coeficientului K, glicemiei à jeun, activităţii insulinice a plasmei (A.I.P.) comparativ între maturi şi prematuri

	Coeficient K		Valorile iniţiale ale glicemiei mg% ml		A.I.P. µU/ml	
	Maturi	Prematuri	Maturi	Prematuri	Maturi	Prematuri
n*	10	13	10	15	10	8
M ± E.S.	0,639 ± 0,105	0,351 ± 0,014	66 ± 9	37 ± 5	604 ± 51,02	375 ± 56,7
t	2,69		3,04		2,7	
P	< 0,02		< 0,01		< 0,02	

* n=numărul de cazuri

Scanned with OKEN Scanner

I.12.4. PARTICULARITĂȚI ALE TOLERANȚEI FĂTULUI ȘI NOU-NĂSCUTULUI LA HIPOXIE ȘI HIPOGLICEMIE

Pentru testarea toleranței nou-născutului la hipoglicemie, Scopes (10), colaboratorul lui Davis, a scos și repus în circulație un encefalocel la nou-născutul uman cu ajutorul unei manșete de tensiometru și a arătat că acesta consumă o mare parte din necesarul de oxigen al organismului. Acești autori consideră că, dacă creierul consumă o cantitate așa de mare de oxigen și se admite că ar utiliza numai glucoză, aceasta ar fi în contradicție cu datele care susțin că la 8 ore după naștere nou-născutul consumă numai lipide.

Tot el a arătat că nu apar simptoame clinice de hipoglicemie atîta timp cît lactatul plasmatic este crescut. La animale, adaosul de lactat și glicerol a protejat evident apariția crizelor de hipoglicemie.

La nou-născutul uman, atît glicerolul, cît și lactatul și corpii cetonici au, în prima săptămînă de viață, niveluri sanguine crescute (26, 27). Purceii, care au depozite reduse de grăsime, ca și nou-născuții umani cu hipotrofie intrauterină dezvoltă invariabil simptoame clinice la hipoglicemie. Aceasta dovedește că materialul de combustie pentru creierul nou-născutului nu este numai glucoza, ci și lipidele.

Toleranța nou-născutului la hipoxie. Supraviețuirea anaerobă mai lungă la nou-născut și făt decît la adult a suscitat o serie de cercetări explicative. Cele mai sugestive constatări referitoare la creșterea toleranței la hipoxie, fără însă să soluționeze problema, sînt următoarele:

1. S-a relevat reducerea consumului de oxigen de către animalele nou-născute, cînd acestea sînt puse în condiții de mediu cu temperatură mai joasă (32), prin scăderea temperaturii corpului în sens adaptativ.

2. Capacitatea glicolitică globală a organismelor animale, apreciată după nivelul lactacidemiei în condiții de hipoxie, crește pe scară ontogenetică de la vîrsta adultă spre vîrsta fetală (12), paralel cu creșterea toleranței la hipoxie. Există însă și excepții, așa cum este cazul fătului de oaie, care produce — la termen — mai mult acid lactic decît la jumătatea gestației, în timp ce supraviețuirea la hipoxie e inversă, adică mai mare la fătul de vîrstă mai mică (12). Ceea ce se observă însă la animale și om este faptul că unele țesuturi, cum sînt inima și creierul, au o capacitate glicolitică mai mare, pe măsura înaintării în vîrstă.

3. Constatarea la animale, că scăderea cantității de glicogen în mușchiul cardiac este paralelă cu limitarea capacității de supra-

vieţuire a fost legată de alterările hemodinamice secundare insuficienţei energodinamice a cordului după spolierea sa de glicogen (Müller, cit. de 11). Bullough (6) a constatat supravieţuirea şi evoluţia bună a unui nou-născut cu asfixie de 30 de minute, ceea ce s-ar putea pune în legătură cu nivelul ridicat de glicogen pe care-l are cordul uman. În experimentul pe animale s-a demonstrat că frigul şi postul, care scad glicogenul cardiac, scad totodată şi durata de supravieţuire la hipoxie.

4. Toleranţa creierului la lipsa de oxigen a fost apreciată după durata de timp pînă la ultima respiraţie, în condiţiile experimentale de asfixie şi hipoglicemie. S-a constatat că atît hipoglicemia, cît şi asfixia — prin suspendarea circulaţiei în experimentul pe capul izolat (17) — reduc timpul pînă la ultima respiraţie, dar îl reduc mai puţin la vîrstele mici. Aceasta arată că, independent de glucoză şi circulaţie, creierul are o rezistenţă intrinsecă la hipoxie mai mare la vîrsta neonatală decît la vîrsta adultă. În ultima vreme, această rezistenţă este atribuită şi unui nivel mai scăzut de ATP-ază. ATP-aza scăzută în condiţii de criză energogenetică (asfixie) ar economisi compuşii macroergici, prin degradarea lor mai lentă, întîrziind astfel moartea celulară.

1.12.5. CONSECINŢELE CLINICE ŞI ANATOMOPATOLOGICE ALE HIPOGLICEMIEI LA NOU-NĂSCUT

Cea mai accentuată hipoglicemie la nou-născut se întîlneşte în general între 24 şi 72 de ore de viaţă. După Cornblath, hipoglicemia simptomatică apare de cele mai multe ori sub valoarea de 20 mg/100 ml. Simptoamele clinice ale hipoglicemiei la nou-născut sînt crizele de apnee, expresie a sindromului de insuficienţă bulbară, tremurăturile şi convulsiile. În lucrarea „Cercetări în legătură cu echilibrul acido-bazic la nou-născuţii cu fenomene de hipoxie" — prezentată la Simpozionul cu tema „Suferinţa fetală" (Cluj, 23. IV. 1970) (22) — am arătat că, după administrarea de glucoză la prematuri şi la nou-născuţii cu hipotrofie intrauterină, schimburile respiratorii se ameliorează, scăzînd presiunea parţială a CO_2 din plasmă şi înregistrîndu-se creşteri ale pH sanguin.

Zetterström (10), urmărind în timp un lot de copii care au prezentat hipoglicemie simptomatică în perioada neonatală, a constatat că aceştia fac ulterior recidive cu o frecvenţă mărită. Recidivele cele mai frecvente au fost întîlnite la nou-născuţii malnutriţi întrauterin. Această constatare ridică problema dacă malnutriţia este cauza hipoglicemiei sau ambele ar avea o cauză comună.

Scanned with OKEN Scanner

In ceea ce privește consecințele anatomopatologice ale hipoglicemiei neonatale la nivelul sistemului nervos central, Anderson și colab. (1) au descris pentru prima dată caracterul modificărilor histopatologice. După acești autori, incidența lezională este crescută la nou-născuții cu hipotrofie intrauterină care au manifestat hipoglicemie simptomatică. Pentru a demonstra că la baza acestor leziuni stă carența de glucoză, autorii respectivi au corelat incidența leziunilor cu raportul creier/ficat. Se știe că, la subiecții cu hipotrofie intrauterină, raportul creier/ficat crește pe seama numitorului, adică a ficatului mai mic — care constituie depozitarul de glicogen. Creierul, marele consumator de glucoză, are greutatea normală, adică proporțională cu durata gestației. Valoarea normală a raportului creier/ficat se consideră a fi în jur de 3, iar la malnutriți poate crește de 2—3 ori mai mult.

CONCLUZII

Importanța metabolismului glucidelor este foarte mare și prezintă o serie de particularități, în raport cu vîrsta, specia și condițiile ecologice. O serie de aspecte ale metabolismului glucidelor rămîn neclarificate. Astfel, nu se știe de ce nou-născutul uman consumă imediat după naștere numai glucoză și nu consumă lipide, lucru care dealtfel nu se întîlnește la toate speciile. De asemenea nu se cunosc încă factorii care conferă rezistență tisulară intrinsecă la hipoxie. O altă problemă importantă de cunoscut ar fi modalitatea care ar permite să se devanseze dezvoltarea metabolismului glucidelor în viața intrauterină, necesară în anumite împrejurări care duc inevitabil la scurtarea duratei de gestație, cu alte cuvinte realizarea unei profilaxii a imaturității metabolice. Descifrarea științifică a aspectelor mai sus menționate ar mai putea să ofere o gamă întreagă de răspunsuri asupra afecțiunilor perinatale cu cauză în metabolismul glucidelor. Frecvența hipoglicemiei la prematuri este de 6—10%, la dismaturi de 10—20%, iar la maturi 1,3‰. 33% dintre dismaturii cu hipoglicemie simptomatică și 20% dintre cei cu hipoglicemie asimptomatică (Cornblath) prezintă sechele neurologice. Reducerea incidenței hipoglicemiei se poate face prin alimentație precoce. Tratamentul constă în administrarea intravenoasă a 2 ml/kilocorp ser glucozat 33%, urmată de perfuzie de ser glucozat 10%, 60 ml/kilocorp/zi. Suprimarea perfuziei se va face progresiv, pentru a evita hipoglicemia reacțională. Cînd perfuzia nu duce la rezultatele scontate se adaugă 5 mg Hidrocortizon de 2 ori/zi sau 4 u ACTH la 12 ore, timp de 3 zile.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **Anderson J. M.** — Lancet, 1966, 7 459, 372.
2. **Baird J. D., Farquhar J. W.** — Lancet, 1962, 70, 71.
3. **Ballard F., Oliver I.** — Biochem. J., 1965, 95, 191.
4. **Ballard F. J., Oliver I. T.** — Biochem. biophys. acta., 1963, 71, 378.
5. **Bowie D. M., Mulligan P. B., Schwartz R.** — Pediatrics, 1963, 31, 590.
6. **Bullough J.** — Lancet, 1958, i, 999.
7. **Comline, R. S., Silver M.** — Brit. med. Bull., 1966, 22, 16.
8. **Cornblath M., Ganzen A. F., Nicolopoulos D.** și colab. — Pediatrics, 1961, 27, 378.
9. **Cornblath M., Wybregt S. H., Baens C. S.** — Pediatrics, 1963, 32, 1 007.
10. **Cornblath M., Segal S., Smith C.** — Pediatrics, 1967, 39, 4, 582.
11. **Dawes C. S., Heather J., Shelley H. J.** — Carbohydrate metabolism and its disorders, vol. al II-lea, (sub. red.) F. Dickens, W. J. Whelan, P. J. Randle, Londra-New York, 1968, p. 87—123.
12. **Dawes G. S.** și colab. — J. Physiol. 1959, 146—295.
13. **Dawes G. S., Jacobson H. N., Mott J. C., Shelley H. J.** — J. Physiol., 1960, 1952, 271.
14. **Gaidoş A.** — Presse méd., 1969, 28, 1 007.
15. **Gulli M. F.** — Osnovnîe, metaboliceskie tikli, Ed. Naukova Dumka, Kiev, 1968, 193—202.
16. **Himwich H. S.** și colab. — Amer. J. Physiol., 1942, 135, 387.
17. **James S.** — Arch. Dis. Child., 1967, 42, 227, 457.
18. **Jackuot R., Kretchmer N.** — J. Biol. Chem., 1964, 239, 1 301.
19. **Joyce D., Baird** și colab. — Lancet, 1962, I, 70, 71.
20. **Lupea I., Deac D., Constantinescu M., Bigus I.** — Comunicări în volumul — Consfătuirea de obstetrică de la Constanţa, 1969.
21. **Lupea I., Szatmary L.** — Cluj. med., 1969, 2, 100.
22. **Lupea I., Opincaru T., Anderco A.** — Echilibrul acido-bazic la nou-născuţii cu hipoxie, comunicare la Simpozionul cu tema „Hipoxia perinatală", Cluj, 23. IV. 1970.
23. **McCance, Widowson E. M.** — J. Physiol., 1959, 1948, 124.
24. **Mulligan P. B., Schwartz R.** — Pediatrics, 1962, 30, 125.
25. **Nemeth A. N., Dickerman H.** — J. biol. Chem., 1960, 235, 1761.
26. **Novak M., Melichar V., Hahn P.** — Biol. neonat., 1964, 7, 179.
27. **Persson B., Gentz J.** — Acta paediat. Scand., 1966, 55, 353.
28. **Popijak G., Beechmans M.** — Biochem. J., 1950, 46, 547.
29. **Shelley H. J.** — Brit. med. J., 1964, 273.
30. **Shelley H. J., Neligan G. A.** — Brit. med. Bull., 1966, 22, 34.
31. **Spellacy W. N., Goetz P. C., Greenberg B. Z., Ells J.** — Amer. J. Obstet Gynec., 1964, 90, 753.
32. **Stanley J.** — Arch. Dis. Childh., 1967, 42, 225, 457.
33. **Stembera L. K., Hodr J.** — Biol. neonat., 1966, 10, 303.
34. **Stimmler L., Brazie J. V., O'Brien D.** — Lancet, 1964, 1, 137.
35. **Villee C. A.** — J. appl. Physioll, 1953, 5, 437.
36. **Walker D. G., Holland G.** — Biochem. J., 1965, 97, 845.

Scanned with OKEN Scanner

I.13. METABOLISMUL ACIZILOR GRAŞI

I.13.1. IMPORTANŢA METABOLISMULUI ACIZILOR GRAŞI PENTRU PERIOADA FETO-NEONATALĂ

Rezervele energetice ale organismului îmbracă două forme: o formă a polimerului de glucoză (glicogenul) şi a doua formă a depozitelor de lipide (trigliceride). Acizii graşi sînt componenţii de bază ai lipidelor de rezervă, avînd cea mai mare valoare energetică.

În viaţa intrauterină, rolul lipidelor ca furnizor de energie pentru ţesuturile embriofetale este minor (45). Acest rol aparţine aproape în întregime glucidelor.

Lipidele capătă, din punct de vedere metabolic, un rol major în energogeneză la aproximativ 8 ore după naştere (13). Aceasta s-ar putea datori faptului că rezervele de glucide acumulate în ultimele luni de sarcină sînt epuizate foarte rapid pentru combaterea asfixiei la naştere şi a înfometării de după naştere. Acest moment de criză energetică a fost amplu studiat de numeroşi autori, atît sub aspect biologic, cît şi clinic. Hipoglicemia, cu sau fără simptoame, şi o serie de fenomene lezionale, îndeosebi la nivelul sistemului nervos, domină acest moment critic din ontogeneza produsului de concepţie uman. La baza cercetărilor în legătură cu metabolizarea lipidelor a stat ideea că orice substrat metabolic, care ar fi utilizat de produsul de concepţie în acest moment de criză biologică, ar duce la economisirea glicogenului şi la evitarea hipoglicemiei şi a consecinţelor ei.

Cercetările care susţin rolul metabolic al lipidelor în perioada postnatală sînt numeroase. Cele mai semnificative constatări sînt următoarele:

— Faptul că Q.R.=0,7 după primele 8 ore de viaţă (13) pledează pentru ideea că nou-născutul trăieşte numai pe seama grăsimilor.

— Aherne (3) a relevat la nou-născuţii vii o infiltraţie cu grăsime a parenchimului şi a ţesutului muscular, infiltraţie absentă la născuţii morţi. Acest fapt, împreună cu creşterea nivelului de acizi graşi liberi şi a corpilor cetonici din plasma nou-născutului imediat după naştere, în prezenţa unui coeficient respirator scăzut, pledează pentru rolul energogenetic al lipidelor.

— Rolul minor al acizilor aminaţi, de numai 4% din caloriile bazale ale nou-născutului (McCance, cit. de 19), împreună cu coeficientul de captare tisulară pentru glucoză scăzut (13, 32), vin în sprijinul ideii că lipidele se utilizează ca bază energetică în perioada imediat postnatală.

Scanned with OKEN Scanner

I.13.2. ORIGINEA ŞI CICLUL BIOLOGIC AL ACIZILOR GRAŞI

În organism, acizii graşi se găsesc sub trei forme:
— forma de rezervă, în lipidele de rezervă (trigliceride);
— forma structurală din constituţia lipidelor complexe;
— forma liberă sau mobilizată, cum este cazul acizilor graşi liberi din sînge.

Între cele trei forme de acizi graşi schimburile se fac continuu.

Originea acizilor graşi din organism are două surse: una alimentară sau extracelulară şi alta de sinteză.

Sursa extracelulară constituie acizii graşi ce rezultă în urma hidrolizei chilomicronilor şi lipoproteinelor sanguine de provenienţă alimentară. Hidroliza este efectuată de o enzimă specifică, numită lipoprotein-lipază. Această enzimă se află îndeosebi în peretele celulei adipocitare şi a endoteliului capilar, sub formă inactivă. Principalul cofactor care activează lipoproteinlipaza este heparina (Korn, cit. de 22). Accentuarea la nou-născut a hidrolizei esterilor acizilor graşi a fost evidenţiată de către Gostromzyk (23), care a înregistrat o creştere a nivelului de acizi graşi liberi din plasmă după administrarea de heparină. Activitatea lipoprotein-lipazei este strîns influenţată de starea de nutriţie. Subnutriţia scade activitatea lipoprotein-lipazei şi cu aceasta scade şi pătrunderea acizilor graşi în ţesutul adipos. O creştere mai accentuată a nivelului sanguin de acizi graşi determină dirijarea lor spre organele cu mare capacitate de utilizare, cum sînt ficatul, muşchiul şi rinichiul.

Sursa intracelulară este asigurată de sinteza *de novo* a acizilor graşi la nivelul ficatului şi ţesutului adipos, avînd ca precursor glucoza. Conversia glucozei în acizii graşi cuprinde, în mare, din punct de vedere biochimic, două momente:
— degradarea glucozei în acetil CoA,
— reducerea acetil-CoA pînă la acizi graşi.

Degradarea glucozei în acetil-CoA. Se ştie că, în cadrul subdiviziunilor celulare, glicoliza pînă la piruvat şi lactat are loc în citosol. Piruvatul poate fi metabolizat pe mai multe căi, dintre care mai importante din punct de vedere cantitativ sînt două: *carboxilarea,* cu formare de oxalacetat, catalizată de piruvat — carboxilază şi *decarboxilarea,* cu formare de acetil-CoA, catalizată de piruvat-oxidază. Ambele căi prezintă importanţă pentru lipogeneză. Piruvat-oxidaza este localizată în mitocondrii, deci sinteza de acetil-CoA se poate face numai în mitocondrii. Biosinteza *de novo* a acizilor graşi este un proces localizat în cito-

Scanned with OKEN Scanner

sol. Acetil-CoA nu trece decît foarte puţin prin membrana mitocondrială. De aceea, acetil-CoA se condensează cu oxalacetatul în citrat, la nivelul mitocondriei şi numai sub această formă devine posibilă traversarea acetatului prin membrana mitocondrială, în citosol. În citosol, sub acţiunea enzimei de clivaj a citratului, se eliberează acetil CoA, disponibilă pentru sinteza acizilor graşi.

Reducerea acetil-CoA pînă la acizi graşi se realizează în citosol. Procesul cuprinde două etape: 1. carboxilarea acetil-CoA în malonil-CoA, catalizată de acetil-CoA-carboxilază; 2. condensarea succesivă a moleculelor de malonil-CoA, cu formarea acidului gras. Reducerea acetil-CoA pînă la acizi graşi necesită NADP (nicotinamid-adenin-dinucleotid-fosfat) redus. Acest echivalent reducător este furnizat, sub forma NADPH, tot de glucoză, la nivelul ficatului şi ţesutului adipos, pe calea oxidării pentozofosforice. În concluzie, din glucoză provin toţi factorii necesari formării acidului gras (acetil-CoA, malonil-CoA, acid citric, NADPH).

Cu privire la perioada fetală, cercetările lui Popjak (45) şi Caroll (cit. de 58) au subliniat faptul că placenta este puţin permeabilă pentru acizi graşi, fosfolipide şi colesterol. Astfel, lipidele fetale trebuie să fie sintetizate de făt, ceea ce pune pe prim plan în viaţa fetală sursa intracelulară de acizi graşi.

Atît acizii graşi de provenienţă alimentară, cît şi cei sintetizaţi *de novo* sînt înmagazinaţi în ţesutul adipos, sub formă de trigliceride de rezervă prin esterificare cu α-glicerofosfatul. α-glicerofosfatul provine din metabolizarea glucozei la nivelul ţesuturilor formatoare de trigliceride. Se admite că adipocitul nu utilizează practic glicerolul liber, deoarece îi lipseşte glicerolkinaza. Acest lucru a fost cercetat de o serie de autori pe scară ontogenetică, atît la animale, cît şi la om. Robinson, Newsholme şi alţii (cit. de 39) au găsit prezentă activitatea glicerolkinazei în ţesutul adipos alb şi brun al şobolanilor nou-născuţi, care scade însă în perioada de înţărcare. În perioada neonatală, Novak şi colab. (39), au studiat *in vitro* grăsimea albă subcutanată a nou-născutului uman, sub aspectul capacităţii acesteia de a încorpora glicerolul marcat în trigliceride. Concluzia lor este că încorporarea glicerolului marcat în trigliceride este prezentă, ceea ce reflectă şi prezenţa glicerolkinazei, iar cota de încorporare a glicerolului radioactiv scade cu vîrsta. Din aceasta, autorii au dedus că, imediat după naştere, cînd aprovizionarea cu glucoză (furnizorul de α-glicerofosfat) este deficitară, cînd nivelul de glicerol din ţesutul adipos şi sînge e crescut, ca şi al acizilor graşi liberi, în urma lipolizei, ţesutul adipos subcutanat al nou-născutului ar avea capacitatea de a recicla nu numai acizii graşi liberi, dar şi gli-

Scanned with OKEN Scanner

cerolul liber. Acest aspect al liporeglării deosebeşte nou-născutul de vîrstele mai avansate.

După datele lui Masoro (cit. de 22), condiţiile de înfometare limitează lipogeneza. În perioada neonatală, aceste condiţii de înfometare sînt realizate de primele zile de viaţă, cînd aportul alimentar nu corespunde nevoilor energetice ale nou-născutului. În această perioadă de vîrstă, în celula adipoasă predomină procesul de lipoliză.

În ceea ce priveşte faza sanguină a acizilor graşi liberi, trebuie menţionate următoarele aspecte: nivelul de concentraţie, *turnover*-ul, forma de transport şi compoziţia acizilor graşi. *Concentraţia plasmatică* a acizilor graşi în sîngele ombilical este de aproximativ 1/2 din nivelul concentraţiei lor la mamă (11, 60). După naştere, în cîteva ore de viaţă, concentraţia lor creşte de mai multe ori peste nivelul concentraţiei de la naştere (11, 28). Din plasmă, acizii graşi liberi se pot îndrepta spre trei căi, în raport cu nevoile organismului: spre ficat, pentru oxidare sau reesterificare şi elaborare de lipoproteine: spre ţesutul muscular, cord şi rinichi, pentru oxidare şi spre ţesutul adipos, pentru depozitare sub formă de trigliceride. *Turnover-ul acizilor graşi* este foarte rapid, avînd timpul de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 2—3 min. (22, 24). *Forma de transport* a acizilor graşi liberi în plasmă este legată de albumină şi mai puţin de lipoproteine. Concentraţia serică a acidului linoleic joacă un rol deosebit de important în *compoziţia* acizilor graşi din plasmă. Concentraţia acestui acid gras nesaturat trebuie să depăşească 5—10% din totalul acizilor graşi (25), pentru a nu apare semne de carenţă lipidică.

I.13.3. REGLAREA METABOLISMULUI ACIZILOR GRAŞI

În ultima vreme s-a ajuns la concluzia că ţesutul adipos este un adevărat organ, deoarece posedă toate sistemele enzimatice ale marilor căi metabolice şi — graţie unor mecanisme de reglare neuroendocrină — se adaptează cu mare supleţe nevoilor de moment ale organismului.

Activitatea de bază a celulei adipoase este metabolismul trigliceridelor. Încorporarea de acizi graşi (lipogeneza) şi eliberarea de acizi graşi (lipoliza) din trigliceridele ţesutului adipos sînt supuse unui mare număr de influenţe. Influenţele sînt de natură metabolică — cum este cazul concentraţiilor de substrat (acizi graşi neesterificaţi, glucoză) — şi de natură neuroendocrină.

Factorii care influenţează lipogeneza. Insulina este hormonul cu cea mai mare activitate lipogenetică. Această acţiune se da-

Scanned with OKEN Scanner

toreşte faptului că insulina activează toate căile metabolice de utilizare a glucozei la nivelul celulei adipoase. Insulina favorizează formarea de trigliceride, mărind preluarea glucozei, utilizarea ei, sinteza acizilor graşi şi reesterificarea lor prin punerea la dispoziţie a alfa-glicerofosfatului, precum şi captarea acizilor graşi de provenienţă extracelulară. Sweeney şi Ashmore (56) au reuşit să inhibe la şobolan toate fazele lipogenezei şi să obţină o creştere a acizilor graşi liberi din plasmă după adiministrarea de ser antiinsulinic. Dole (18) a demonstrat rolul administrării de glucoză asupra creşterii lipogenezei şi reducerii lipolizei prin intermediul unei hipersecreţii de insulină. Novak şi colab. (39) afirmă că ţesutul adipos al nou-născuţilor este mai puţin sensibil la acţiunile cunoscute ale glucozei. Această sensibilitate creşte însă cu vîrsta. Hoshino (27) a relevat că metabolismul acizilor graşi la nou-născut şi copil este asemănător adultului. Explicaţia acestei sensibilităţi mai scăzute la nou-născut poate fi pusă în legătură cu nivelul crescut al acizilor graşi liberi din plasma nou-născuţilor (11, 28).

Reglarea metabolică a acizilor graşi în viaţa intrauterină este mai puţin accesibilă explorărilor. Datele care reflectă aspecte ale liporeglării fetale sînt valorile metaboliţilor din sîngele cordonului ombilical. Aceste valori au fost corelate cu starea clinică a gestaţiei. După afirmaţiile unor autori (29, 49), unele condiţii patologice ale gestaţiei şi stres-ul în uter nu au efect asupra concentraţiei acizilor graşi liberi din plasma fătului. Astfel, operaţia cezariană, naşterea vaginală, tulburările de travaliu, dizgravidia, gemelaritatea, incompatibilitatea Rh, naşterea pelviană, postul prelungit al mamei obeze nu determină modificări evidente ale nivelului de acizi graşi liberi din plasmă, în sîngele cordonului ombilical. Mai mult decît atît, Roux şi colab. (6) nu găsesc scăderea acizilor graşi liberi, în sîngele cordonului ombilical după administrarea de glucoză, spre deosebire de Sabata, care găseşte aceste efecte (52). Aceste date privind nivelul acizilor graşi liberi din sîngele fetal sînt apreciate ca expresie a marii abilităţi homeostazice fetomaterne. Totuşi, metabolismul lipidic fetal poate să sufere modificări în cazul în care acţionează anumiţi factori pe o perioadă mai îndelungată de timp. Aportul fetal crescut şi prelungit de glucoză, cum este cazul sarcinii la femei diabetice, are calitatea de a maturiza funcţia lipogenetică a produsului de concepţie. Aportul fetal de glucide creşte proporţional cu creşterea nivelului glicemiei materne (12). Acest aport continuu mărit de glucoză stimulează perfecţionarea morfofuncţională a pancreasului. Excesul de insulină (17) care rezultă, accentuează conversia

Scanned with OKEN Scanner

glucozei în lipide și este factorul esențial al îngrășării fetilor din mame diabetice. Faptul că insulina este factorul esențial în supraponderalitatea nou-născutului din mame diabetice poate fi sugerat și de cercetările unor autori (30), care au găsit la acest nou-născut un nivel scăzut de somatotropină, alături de un nivel crescut de insulină, în raport cu lotul martor. Reflectarea hiperinsulinismului fiziologic asupra metabolismului lipidic a fost dovedită de o serie de cercetători (11, 28, 30, 35), care au găsit un nivel plasmatic scăzut al acizilor grași liberi și al corpilor cetonici la nou-născuții din mame diabetice. Metabolizarea bună a glucidelor la acești subiecți a fost apreciată și prin constatarea unui indice crescut de captare tisulară a glucozei.

Cu acțiune asemănătoare insulinei în ceea ce privește lipogeneza este *acidul nicotinic,* care de asemenea se opune lipomobilizării atît *in vitro,* cît și *in vivo* (20).

În ultima vreme, din rîndul substanțelor antilipolitice au fost mult studiate prostaglandinele (5, 9). Aceste substanțe derivă din acizi grași esențiali. Ele s-au pus în evidență la nivelul veziculelor seminale, prostatei, plămînului, timusului, irisului, creierului și sîngelui menstrual. Acțiunea lor constă în scăderea acizilor grași liberi din plasmă, care au crescut în urma administrării hormonilor adipochinetici (experimente pe șobolan). Ceea ce este interesant de amintit este faptul că *in vivo* aceste substanțe nu inhibă secreția de acizi grași liberi determinată de post (5). Faptul că unele prostaglandine nu inhibă lipoliza prin post ar putea sugera un mecanism de acțiune asupra eliberării de acizi grași liberi de către post, diferit de cel al hormonilor (Farkas, cit. de 5).

Factorii care accentuează lipoliza. Depozitele de grăsime — care constituie după cum am văzut mai sus un material energetic excedentar, provenit din glucidele și grăsimile alimentare — eliberează în sînge acizi grași neesterificați, în raport cu nevoile energetice și de sinteză ale organismului. Hidroliza trigliceridelor și eliberarea de acizi grași din depozite este determinată de o serie de factori.

Rolul sistemului simpatoadrenal în lipoliză a fost dovedit de numeroase fapte:

— Stimularea electrică a fibrelor postganglionare, care inervează grăsimea epididimului de șobolan, crește concentrația de acizi grași liberi din mediul de incubație (Correl, cit. de 5).

— Stimularea simpatică centrală, cu ajutorul ezerinei, provoacă creșterea nivelului de acizi grași liberi în plasma șobolanilor normali și a acelora care au fost suprarenalectomizați (5).

Scanned with OKEN Scanner

— Stimulii fiziologici, ca stresul emoţional, exerciţiul muscular (26), hipoglicemia (10), frigul (1, 2), determină hipersecreţia de acizi graşi liberi, prin intermediul secreţiei de catecolamine. Stresul natal şi hipoglicemia postnatală determină o creştere a nivelului de acizi graşi liberi din plasmă la toţi nou-născuţii (11, 28, 34) şi a glicerolului din ţesutul adipos (41). Perfuzia de catecolamine antrenează la om şi nou-născut (18, 44, 55), o creştere a acizilor graşi liberi şi a glicerolului plasmatic. Havel (cit. de 19) susţine că, la nou-născutul de oaie, lipoliza apare înainte de scăderea glicemiei şi poate fi inhibată de ganglioplegice (mecanism neurogen).

Un mecanism de lipomobilizare mai vechi din punct de vedere filogenetic decît cel simpatoadrenal este susţinut de Farkas (cit. de 5). Acest autor a constatat la un grup de animale poikiloterme că administrarea de catecolamine nu creşte nivelul de eliberare a acizilor graşi liberi, în timp ce foamea creşte nivelul lor.

O serie de inhibitori farmacologici ai lipolizei (5), cu acţiune asupra sinapselor ganglionare, alfa- şi betareceptorilor adrenergici şi asupra depleţiei de catecolamine la nivelul terminaţiilor nervoase dovedesc şi mai mult rolul sistemului simpatoadrenal în metabolismul trigliceridelor. Inhibitori ai lipolizei pot fi şi condiţiile patologice care determină o hipo- sau analbuminemie (8), adică o scădere a transportorilor de acizi graşi liberi din plasmă.

Alţi hormoni lipolitici, mai puţin importanţi decît catecolaminele, sînt hormonii tiroidieni (4), glucocorticoizii (53), glucagonul şi somatotropina (47). Adesea acţiunea acestor hormoni este permisivă pentru acţiunea catecolaminelor (47).

Rolul somatotropinei în ridicarea nivelului de acizi graşi liberi din plasmă s-a dovedit mai ales în timpul probei de foame (47). Starea de foame este întîlnită în perioada fetoneonatală în cazul sindromului de insuficienţă placentară şi în primele zile după naştere. Nivelul crescut al somatotropinei la nou-născut corespunde cu nivelul crescut al acizilor graşi liberi din plasmă. În cazul nou-născutului din mamă diabetică, la care concentraţia de acizi graşi liberi din plasmă este scăzută, şi somatotropina s-a găsit sub nivelul celei a nou-născutului din mamă indemnă (30).

Totuşi, la nou-născuţii cu hipoglicemie simptomatică, administrarea de somatotropină nu a dus la creşterea nivelului plasmatic de acizi graşi liberi şi corpi cetonici. În aceste cazuri, somatotropina a determinat o scădere a indicelui de captare a glucozei în ţesuturi, fără creşterea acizilor graşi liberi în plasmă (13). Dealtfel, s-a constatat că somatotropina se comportă deosebit în prima parte a perioadei neonatale faţă de alte perioade de vîrstă

Scanned with OKEN Scanner

și anume: nivelul ei crește și în cazul hiperglicemiei provocate (51).

Mecanismul de acțiune a hormonilor asupra lipolizei este unic. Ei activează lipaza intracelulară, identificată de Rizack, Bjorntorp, Vaughan și colab. (7, 48, 57). Această enzimă „hormono-sensibilă" este trigliceri-lipaza. Novak și colab. (42), pe baza raportului molar de glicerol/acizi grași liberi scăzut (1/10) și a conținutului crescut de digliceride în țesutul adipos al nou-născutului uman, au apreciat că nivelul crescut de acizi liberi din plasmă este dat de hidroliza trigliceridelor. Trigliceri-lipaza hidrolizează un acid gras din trigliceride, iar digliceridele și monogliceridele sînt hidrolizate de enzima monoglicerid-lipaza, care nu este hormonosensibilă. Trigliceri-lipaza este activată de seria de hormoni amintită pe diferite planuri ale unui lanț de reacții. În acest lanț de reacții, 3′5′-AMP ciclic ocupă o poziție cheie. 3′5′-AMP ciclic se formează din ATP sub acțiunea unei enzime — adenilciclaza. Fenomenul invers de descompunere a 3′5′-AMP-ului ciclic se efectuează sub acțiunea fosfodiesterazei. Un nivel crescut de 3′5′-AMP ciclic în țesutul adipos determină fenomenul lipolizei. Rizack a arătat că, atunci cînd acest adenilat monofosforic ciclic depășește de trei ori concentrația la care lipoliza e maximă, acțiunea sa se inversează, adică inhibă eliberarea de acizi grași liberi.

Copiilor macrozomi care provin din mame diabetice și care au o capacitate lipogenetică crescută li se pot opune nou-născuții cu hipotrofie intrauterină, la care lipogeneza este deficitară, iar lipoliza este mai accentuată. Cauza acestei hipotrofii este în general sindromul cronic de insuficiență placentară. Insuficiența placentară privează organismul fetal de o serie de principii nutritive. Dintre principiile nutritive, carența de glucoză joacă un rol esențial în subdezvoltarea fătului. Mai mulți autori (34, 35) au găsit la copiii cu hipotrofie intrauterină un nivel ridicat de acizi grași și de corpi cetonici. Se știe că, la acești nou-născuți rezervele de glucide sînt scăzute, dar nu este mai puțin adevărat că și rezervele de lipide sînt scăzute. Toleranța la glucide este diminuată la nou-născuții subdezvoltați în viața intrauterină. Noi am găsit la 4 cazuri de hipotrofie intrauterină și un nivel mai scăzut al activității insulinice plasmatice.* Transferul deficitar diaplacentar de glucoză la acești subiecți a fost dovedit de Melichar și colab. (38) prin constatarea că, după administrarea de glucoză la parturientă, nou-născutul cu hipotrofie nu a prezentat scăderi

* *I. Lupea* — Interrelații metabolice glucidolipidice la nou-născut, teză de doctorat, 1971.

Scanned with OKEN Scanner

ale nivelului de acizi liberi și corpi cetonici. Această scădere — obișnuită după afirmațiile unor autori (36, 52), controversată însă de alții (49) — se petrece în cazurile în care circulația fetoplacentară nu suferă și sistemul enzimatic al lipogenezei este maturizat. Aspectul relației negative între glucoza administrată parturientei și acizii grași liberi în sîngele cordonului ombilical a fost întîlnită de Sabata și colab. (52) în cazul nou-născuților cu hipoxie. Și la această categorie de nou-născuți (hipoxici), autorii invocă deficitul transferului diaplacentar de glucoză și capacitatea scăzută de utilizare a glucidelor de către organele care le convertesc în acizi grași.

I.13.4. UTILIZAREA ACIZILOR GRAȘI ȘI RELAȚIA LOR CU GLUCOZA LA NOU-NĂSCUTUL UMAN

Cercetările lui Popjak și colab. (45), în experiențele pe animale fetale, au arătat că rolul energogenetic al lipidelor în această perioadă ontogenetică este minor. Alți autori (14) au demonstrat același lucru prin studiul coeficientului respirator, pe care l-au găsit egal cu 1, ceea ce pledează pentru rolul substanțelor glucidice ca bază energetică în această perioadă de vîrstă.

Pentru perioada neonatală s-au adunat o serie de date care pledează pentru consumul lipidelor ca bază energetică. Astfel, coeficientul respirator la naștere este egal cu 1, dar în următoarele 2—3 zile de viață acest coeficient respirator scade la 0,7.

J. Scopes (13) apreciază că la nou-născutul uman o pătrime din consumul total de oxigen revine creierului. Dacă creierul ar consuma numai glucide, coeficientul respirator ar trebui să fie mai mare de 0,7. Tot el a arătat că adaosul de lactat și glicerol la animalele cu hipoglicemie le protejează de apariția crizelor hipoglicemice. Din aceste date, Scopes conchide că materialul de combustie al creierului poate fi și altul decît glucoza. Dealtfel există dovezi că, după o oarecare adaptare, creierul uman adult poate utiliza cetonele pentru producerea de energie (43). Sloviter și colab. (54) susțin că glicerolul este utilizat direct de creier. Este dovedit de către o serie de autori că nou-născutul este capabil să degradeze acizii grași și să producă cetoză prin creșterea nivelului de produși intermediari ai betaoxidării (36, 52).

După afirmațiile lui Sidbury (13), metabolizarea acizilor grași la nivelul mușchiului cardiac s-a dovedit a fi scăzută la șobolanul nou-născut față de cel adult. Astfel, raportul de utilizare a acizilor grași comparativ cu glucoza este de 1 : 20 în cazul nou-născutului și invers în cazul șobolanului adult, adică 20 : 1. Wit-

Scanned with OKEN Scanner

tels şi Bressler (59) au arătat că un aport de carnitină în homogenatele de cord ameliorează oxidarea acizilor graşi. Rolul carnitinei în transportul acizilor graşi spre mitocondrii, unde sînt arşi, a fost dovedit de o serie de autori (cit. de 16). După afirmaţiile lui Sidbury, adaosul de carnitină la nou-născutul uman în perioada de criză a rezervelor de glucide ar putea să amelioreze arderea acizilor graşi, cruţînd astfel glucoza pentru nevoile creierului. Efectul carnitinei la om s-a dovedit a fi bun în cazurile de malnutriţie.

Ipoteza lui Randle despre ciclul glucoză-acid gras a fost verificată prin cercetările lui Zetterström (13) la nou-născutul sănătos, deoarece s-a constatat un indice de captare al glucozei scăzut în perioada cu cel mai mărit nivel de acizi graşi în plasmă (primele zile de viaţă). Acest indice se ameliorează în zilele următoare, pe măsură ce acizii graşi liberi şi glicerolul plasmatic scad. Printr-un astfel de mecanism, lipoliza crescută din primele zile de viaţă ar putea indica o acţiune de economisire a glucozei, necesară sistemului nervos, care este nedependent de insulină. Mecanismul inhibării metabolizării glucidelor de către acizii graşi liberi este de natură enzimatică (Randle, cit. de 9, 24). În ţesutul muscular, acizii graşi inhibă fosfofructokinaza şi hexokinaza. Wieland (cit. de 9) a arătat că, la nivelul ficatului, acizii graşi cu lanţ lung de carbon la un nivel ridicat de concentraţie inhibă aldolaza şi fermentul intermediar.

Mecanismul invers, al inhibării consumului de acizi graşi de către glucoză, se întîlneşte în cazul copiilor născuţi din mame diabetice. La aceştia, metabolizarea glucozei este mai bună decît la nou-născuţii din mame sănătoase, datorită hiperinsulinismului fiziologic. La aceşti copii, atît nivelul de acizi graşi liberi din plasmă, cît şi nivelul corpilor cetonici este mai scăzut (19, 40).

Această corelaţie dintre metabolismul lipidelor şi cel al glucidelor este incertă în cazurile de hipoglicemie simptomatică, conform cercetărilor lui Zetterström, Gentz şi Persson (13). Ei au găsit uneori valori crescute ale acizilor graşi şi alteori au găsit valori scăzute în cazurile de hipoglicemie neonatală simptomatică, care aveau un *clearance* rapid al glucozei. Administrarea hormonului de creştere în caz de hipoglicemie simptomatică a scăzut indicele de captare tisulară a glucozei, fără a se obţine însă o creştere a acizilor graşi liberi şi a glicerolului plasmatic.

Din datele de mai sus, reiese că legătura între metabolismul glucozei şi cel al lipidelor în cazul nou-născuţilor cu hipoglicemie simptomatică este încă confuză.

Scanned with OKEN Scanner

I.13.5. APLICAȚII CLINICE

La vîrstele mai mari, tulburările de reglare a acizilor grași au fost cercetate mai mult în diabet, obezitate, ateroscleroză și inaniție.

În perioada fetală, studiul modificării ciclului biologic al acizilor grași este mai mult deductiv, din cauza posibilităților de explorare extrem de limitate.

În clinica neonatală, metabolismul acizilor grași se leagă mai mult de termoreglare, de acidocetoza prin deficit de glucide sau deficit insulinic, de metabolismul bilirubinei și de carența în acizi grași nesaturați.

— Una dintre cele mai importante probleme ale perioadei neonatale este termoreglarea. Gradul deficitului de termoreglare este paralel cu gradul prematurității. Termogeneza la nou-născut este strîns legată de consumul țesutului gras brun din regiunea interscapulară. Dawkins (15) a arătat o creștere a glicerolului plasmatic la nou-născuți după o ușoară răcire. Aherne și colab. (1, 2) au evidențiat dispariția țesutului grăsos brun din regiunea interscapulară la marii prematuri cu hipotermie și o scădere sistematică în primele 4 zile de viață a acestui țesut la toți nou-născuții. Heim (37) a relevat că grăsimea brună nu scade în condiții de subnutriție.

— Participarea cetozei la acidoza din perioada neonatală este incontestabilă, dar într-o proporție destul de moderată. Melichar și colab. (36) au arătat că cetonemia la nou-născuți scade cînd aportul alimentar atinge cantitatea echivalentă cu 40 cal./kilocorp. Administrarea de glucoză la nou-născuți cu hipotrofie intrauterină crește simțitor *p*H-ul sanguin (33). Aceasta ar pleda pentru o acidocetoză mai accentuată la hipotrofici. Este normal ca asigurarea unei temperaturi neutre în îngrijirea copilului să protejeze nou-născutul de acido-cetoză.

— Cercetările unor autori (36, 46) au demonstrat că accentuarea postului la nou-născutul cu icter patologic favorizează instalarea fenomenelor lezionale cu icter nuclear. Aceasta se datorește excesului de acizi grași din plasmă, care iau naștere în urma postului și care cîștigă competiția cu bilirubina, pentru albumină, transportorul lor plasmatic comun. Astfel, bilirubina neconjugată este antrenată în țesuturi după eliberarea de suportul ei plasmatic — albumina.

— Sindromul de carență în acizi grași nesaturați este favorizat de alimentația cu lapte de vacă. O serie de autori (21, 31, 50) au arătat că lipsa acidului linoleic din alimentația prematurului poate influența negativ procesul de maturare a sistemului nervos.

Scanned with OKEN Scanner

CONCLUZII

Importanța metabolismului acizilor grași în perioada fetoneonatală este incontestabilă. Datele din literatură abordează acizii grași sub aspectul importanței lor ca bază energetică, al particularităților metabolice caracteristice vîrstei și ca bază de sinteză pentru lipidele complexe.

La făt, lipidele au un rol minor din punct de vedere energogenetic. Sursa majoră de acizi grași în această perioadă ontogenetică este cea endogenă, deoarece transferul lor prin placentă este limitat.

În perioada neonatală, rolul energetic al lipidelor devine major după primele ore de viață. Arderea acizilor grași în miocardul animalelor de experiență s-a dovedit a fi deficitară la nou-născut. Această deficiență a putut fi ameliorată medicamentos — prin aport de carnitină — și spontan, pe măsura înaintării în vîrstă. Extrapolarea acestei perfectări metabolice prin tratament este, la nou-născutul uman, încă în faza ipotetică. Particularități în reglarea metabolică a acizilor grași la nou-născut mai sînt determinate și de prezența glicerolkinazei în țesutul adipos, care permite reciclizarea glicerolului liber. Activitatea acestei enzime este practic absentă la vîrstele mai înaintate.

Unul dintre hormonii lipolitici, somatotropina, s-a dovedit a fi inconstant în ceea ce privește eliberarea de acizi grași liberi în plasma nou-născutului.

Rolul acizilor grași esențiali în sinteze vizează, după cercetările unor autori, maturizarea sistemului nervos al prematurului.

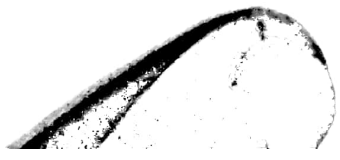
În ceea ce privește relația între lipide și glucide, sub forma ciclului glucoză-acid gras, descris de Randle, datele din literatură sînt contradictorii, atît în cazul fătului, cît și în cazul nou-născutului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Aherne W., Hull D.** — Proc. Roy. Soc. Med., 1964, **57**, 12, 1 172.
2. **Aherne W., Hull D.** — J. Bact., 1966, **91**, 1, 223.
3. **Aherne W.** — Arch. Dis. Childh., 1965, **40**, 212, 406.
4. **Berti F., Usardi M.** — Biochem. Pharmacol., 1964, 14, 357.
5. **Berti F., Paoletti R.** — Arch. Mal. Coeur., 1968, suppl. 31.
6. **Bertrand J., Gilly R., Loras B.** — Arch. franç. Pédiat., 1960, 17, 1 257.
7. **Bjorntorp P., Furman R. H.** — Amer. J. Physiol., 1962, 203, 316.
8. **Bogdonoff M. D., Linhart J. F., Estes E. H.** — J. clin. Invest., 1961, 40, 1 024.

Scanned with OKEN Scanner

9. **Bohle E., Ditschuneit H., Melani F. și colab.** — Dtsch. med. Wschr., 1966, 91, 23, 1 083..
10. **Bolinger R. E., Shane S. R., Kirk Patrick C. H.** — J. clin. invest., 1962, 42, 837.
11. **Chen C. H., Adam P. A. J., Laskowski D. E. și colab.** — Pediatrics, 1965, 36, 843.
12. **Coltart T. M., Beard R. W., Turner R. C., Oakley N. W.** — Brit. med. J., 1969, 4, 17.
13. **Cornblath M., Segal S., Smith C.** — Pediatrics, 1967, 39, 4, 582.
14. **Dawes G. S., Heather H., Shelley H. J.** — Carbohydrate metabolism and its disorders, vol. al II-lea (sub red. F. Dickens, W. J. Whelan, P. J. Randle), Londra—New York, 1968, 87—123.
15. **Dawkins M. J. R., Scopes J. W.** — Nature, 1965, 206, 498, 201.
16. **Deaciuc I.** — Stud. Cercet. biol., 1970, 22, 1, 47—58.
17. **Ditschuneit H., Beyer J. și colab.** — Comunicare la Conferința de la Pisa, 1966.
18. **Dole V. O.** — J. clin. Invest., 1956, 35, 150.
19. **Doman J., Keele M. D., Iacob L.** — Pediatrics, 1966, 37, 4, 597.
20. **Farkaș T., Vertua R., Usardi M. M., Paoletti R.** — Life Sci. 1964, 3, 281.
21. **Fekete A.** — Teza de doctorat, I.M.F. Cluj-Napoca, 1970.
22. **Gaidoș A.** — Presse méd., 1969, 28, 1 007.
23. **Gostomzyk J. G.** — Z. Kinderheilk., 1966, 95, 4, 354.
24. **Hancune J., Saltiel J., de Cennes J. L.** — Rev. Prat. (Paris), 1965, XV, 31, 4 133.
25. **Hansen A., Stewart R. S., Hügnes G., Södernhjelm** — Acta paediat., 1962, 51, suppl., 137.
26. **Havel R. J., Namrk A., Borchgrevink C. F.** — J. clin. Invest., 1963, 42, 1 054.
27. **Hoshino T.** — Acta paediat. japon., 1964, 68, 7, 545.
28. **Keele D. K., Kay J. L.** — Pediatrics, 1966, 37, 4, 597.
29. **Laudat Ph.** — Rev. Prat. (Paris), 1965, XV, 31, 4 021.
30. **Laron Z. și colab.** — Arch. Dis. Childh., 1967, 42, 221, 24.
31. **Lebreton E., Lemarchal P., Mendy F.** — Rev. Pediat., 1966, 11, 43.
32. **Lupea I., Deac D., Constantinescu M., Bigus V.** — Comunicări la Consfătuirea de obstetrică, Constanța, 1969 (în volum).
33. **Lupea I., Opincaru T., Anderco A.** — Echilibrul acido-bazic la nou-născuții cu hipoxie. Comunicare la Simpozionul cu tema „Hipoxia perinatală", Cluj, 23. IV. 1970.
34. **Melichar V., Drahota Z., Hahn P.** — Biol. neonat., 1967, 11, 1—2, 23.
35. **Melichar V. și colab.** — Physiol. bohemoslov., 1965, 14, 6, 553.
36. **Melichar V., Novak M., Zoula J. și colab.** — Biol. neonat., 1965, 66, 9, 298—306.
37. **Milner R. D. G., Wright A. D.** — J. clin. Sci., 1967, 32, 2, 249.
38. **Melichar V., Novak M., Hahn P.** — Intrauterine dangers to the foethus, 1966.
39. **Novak M., Hahn P., Melichar V.** — Biol. neonat., 1968, 12, 287—291.
40. **Novak M., Hahn P., Koldovsky** — Acta paediat., 1964, 53, 343.
41. **Nestel P. J., Carroll K. F., Silverstein M.** — Lancet, 1964, 7351, 115.
42. **Novak M., Melichar V., Hahn P.** — Biol. neonat., 1964, 7, 3, 179.
43. **Owen O. E. și colab.** — Clin. Res., 1966, 14, 351.
44. **Persson B., Gentz J.** — Acta paediat. scand., 1966, 55, 353.
45. **Popjak G., Beechmans M.** — Biochem. J., 1950, 46, 547.
46. **Polacek K., Novak M., Melichar V.** — Rev. czech Med., 1965, 11, 3, 161.
47. **Raben M. S., Hollemberg O. H.** — J. clin. Invest., 1959, 38, 484.
48. **Rizack M. A.** — J. biol. Chem., 1961, 236, 657.



Scanned with OKEN Scanner

49. Roux J. F., Romney S. L. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1967, 97, 2, 368.
50. Rossier A., Alison F., Mendy F. — Presse méd., 1968, 76, 41, 1 939.
51. Spellacy W. N., Goetz F. C., Greenberg B. Z., Ells J. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1964, 90, 753.
52. Sabata V., Stemera Z. K., Hodr J., Novak M. — J. Physiol., 1964 56, 643.
53. Shafrir E., Steinberg D. — J. clin. Invest., 39, 310, 1960.
54. Sloviter H. A., Shimkin P., Suhara K. — Nature, 1966, 210, 1 334.
55. Schwartz K. E., Eymer K. P., Kopetz K. — Klin. Wschr., 1961, 39, 975.
56. Stimmler L., Brazie J. V., O'Brien D. — Lancet, 1964, 1, 137.
57. Vaughan M., Berger T. E., Steinberg D. — J. biol. Chem., 1964, 239, 401.
58. Walker D. G. — în: Carbohydrate metabolism and its disorders (sub. red F. Dikens, W. J. Whelan, P. J. Randle), vol. al II-lea, Londra, 1968, 465—496.
59. Wittels, Bressler — J. clin. Invest., 1965, 44, 1939.
60. Whalex W. H., Zuspan E. P., Nelson G. H. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1965, 92, 2, 264.

I.14. NOU-NĂSCUTUL LA TERMEN

I.14.1. EXAMEN CLINIC

Imediat după naştere, starea clinică a nou-născutului se evaluează cu ajutorul scorului Apgar. Scorul Apgar este semnificativ pentru prognosticul nou-născutului la termen. Valoarea prognostică în cazul prematurului este mai scăzută. Pentru aprecierea scorului Apgar, se urmăreşte respiraţia, frecvenţa cordului, culoarea tegumentelor, tonusul muscular şi reflexul de iritaţie a mucoasei nazofaringiene.

Examenul cordului. Frecvenţa cardiacă mai mare decît 100 se notează cu 2, frecvenţa cordului mai mică decît 100 se notează cu 1, absenţa bătăilor cardiace se notează cu 0.

Respiraţia. Frecvenţa respiratorie normală se notează cu 2, bradipneea şi aritmia respiratorie se notează cu 1, apneea se notează cu 0.

Inspecţia tegumentelor. Culoarea roz se notează cu 2, cianoza extremităţilor se notează cu 1, cianoza generalizată sau paloarea se notează cu 0.

Tonusul muscular. Normotonia se notează cu 2, hipotonia se notează cu 1, iar atonia se notează cu 0.

Reflexul de iritaţie a faringelui la introducerea sondei de aspiraţie. Cînd răspunsul constă din ţipăt, strănut şi tuse se notează cu 2; cînd nou-născutul schiţează numai grimase, se notează cu 1; absenţa răspunsului se notează cu 0.

Scorul Apgar 8, 9 şi 10 denotă o stare clinică bună; scorul Apgar 7 poate corespunde apneei tranzitorii; scorul Apgar 6, 5, 4 pledează pentru asfixia de gradul II (albastră); scorul Apgar 3, 2, 1 corespunde asfixiei de gradul III (albă). Scorul Apgar se apre-

Scanned with OKEN Scanner

ciază la 1 minut, 5 minute și 10 minute după naștere. Apoi, pediatrul va face un examen complet al nou-născutului.

Schaffer apreciază că, la un scor Apgar de 1, 2, incidența mortalității este în jur de 14%; la un scor Apgar de 3, 4, 5, 6, 7, incidența mortalității este de 7%, iar la un scor Apgar 8, 9 și 10, incidența mortalității este de 0,13%.

Nou-născutul matur. Maturitatea nou-născutului se apreciază după: greutate, lungime, perimetrul cranian, perimetrul toracic și punctele de osificare a scheletului (vezi Creșterea corporală).

Pielea. La naștere, pielea este acoperită de un înveliș grăsos, cenușiu-albicios (*vernix caseosa*). În viața intrauterină acest înveliș protejează pielea de acțiunea lichidului amniotic. În prima zi de viață pielea se înroșește; această roșeață e cunoscută sub denumirea de eritrodermia nou-născutului. În zilele și săptămînile următoare, la nivelul pielii apare o descuamație furfuracee sau lamelară, care are caracter fiziologic. În primele 3—4 zile de viață, la unii nou-născuți se observă o erupție urticariană (eritemul alergic), care constă din papule de culoare alburie sau din vezicule înconjurate de un halo eritematos. Alergenul care determină apariția acestei erupții nu este cunoscut. Elementul eruptiv conține multe eozinofile. pH-ul aproape neutru la nivelul tegumentelor nou-născutului favorizează receptivitatea la infecții.

Cordonul ombilical suferă un proces de mumificare și se detașează în ziua a 5-a—a 10-a, printr-un proces de necroză aseptică la nivelul liniei de inserție abdominală. Plaga ombilicală rămasă după eliminarea bontului se cicatrizează în 3—4 săptămîni. Această plagă ombilicală poate fi poarta de intrare pentru diferite infecții.

Respirația. Frecvența respirațiilor este între 40 și 50/min.; expansiunea abdomenului este sincronă cu a toracelui; la nivelul regiunilor paravertebrale și bazale ale plămînilor se pot auzi raluri de deplisare, raluri crepitante.

Inima. Ambele zgomote cardiace au aceeași intensitate, cu egalizarea pauzelor; frecvența bătăilor cardiace este între 120 și 140/min.; suflurile precardiace nu sînt întotdeauna concludente pentru stabilirea diagnosticului de cardiopatie congenitală.

Abdomenul. Ficatul se găsește la 1—2 laturi de deget sub rebordul costal. Splina nu se palpează.

Sistemul nervos. Tonusul muscular este scăzut imediat după naștere, pentru ca apoi să se instaleze o ușoară hipertonie musculară fiziologică.

Reflexele arhaice:

— *Reflexul Moro,* numit de îmbrățișare, este declanșat de miș-

carea copilului în decubit dorsal, prin tracțiunea bruscă a cearceafului pe care e așezat. Răspunsul constă din abducția membrelor superioare, urmată de adducția și flectarea lor. Răspunsul unilateral sau diminuat pune problema unei fracturi de claviculă, unei paralizii de plex brahial, hemoragie cerebrală. Menținerea reflexului peste vîrsta de IV—V luni pune problema unei encefalopatii.

— *Reflexul flexoric* al degetelor (reflexul de apucare) se declanșează la atingerea palmei. Dispare la vîrsta de II-IV luni.

— *Reflexul de apărare* constă din retragerea bruscă, prin flexie, a membrului inferior la atingerea tălpii. Absența acestui reflex indică o leziune a sistemului nervos central sau periferic.

— *Reflexul de căutare a sînului* se face mișcînd capul în direcția unde s-a atins fața și apare în primele ore după naștere.

La naștere, procesul de diferențiere a celulelor nervoase este complet pentru sistemul nervos vegetativ și aproape complet pentru măduva spinării. Diferențierea celulelor corticale se face după naștere și se termină la 8 ani. Procesul de mielinizare a fibrelor nervoase diferă: fibrele senzitive din măduvă sînt mielinizate la naștere, iar fasciculele piramidale corticospinale sînt mielinizate complet abia la vîrsta de 2 ani. Nervii cranieni se mielinizează către luna a III-a de viață.

I.14.2. ÎNGRIJIREA NOU-NĂSCUTULUI MATUR

Educația sanitară a viitoarei mame este prima condiție pentru asigurarea unei bune îngrijiri a nou-născutului. Aceasta se face prin școala mamei și prin discuții purtate de medic și de cadrele medii sanitare în cadrul controlului periodic al gravidei.

Îngrijirea nou-născutului trebuie să aibă în vedere sensibilitatea acestuia la infecții, tendința la pierderea de căldură (cu consecință nefastă asupra metabolismului energetic) și fragilitatea vasculară, cu predispoziție la hemoragii. Ca atare, se va evita *răcirea, infectarea* și *traumatizarea* nou-născutului.

Primele îngrijiri ale nou-născutului încep în sala de naștere. Sala de naștere, primul climat al nou-născutului, trebuie să îndeplinească condițiile unei săli de chirurgie aseptică, cu temperatura între 21 și 24°C. Personalul medical și îngrijitoarele din sala de naștere trebuie să aibă analizele periodic controlate și uniformă corespunzătoare.

Încă din clipa expulziei capului, se aspiră secrețiile nazofaringiene cu o sondă sterilă și în mod cît mai blînd, pentru a evita lezarea mucoaselor. Dacă copilul a înghițit sînge sau lichid am-

Scanned with OKEN Scanner

niotic, se evacuează stomacul cu ajutorul sondei. Fătul expulzat va fi așezat pe un cîmp steril și călduț. Se secționează cordonul ombilical după încetarea pulsațiilor cordonului, cu excepția cazurilor de izoimunizare și a acelora care necesită reanimare, cînd secționarea se face imediat după naștere. Ligaturarea cordonului se face la 2—3 cm de baza de implantare abdominală, cu un fir de in sau cînepă, steril. Bontul ombilical se atinge cu alcool iodat și se pansează steril, pansamentul fixîndu-se cu o fașă circulară în jurul abdomenului. Se apreciază starea clinică a copilului cu ajutorul scorului Apgar.

Se face *profilaxia oftalmiei* gonococice, prin instilarea a 2—3 picături de nitrat de argint 1% (Credé). Apoi copilul se cîntărește, se măsoară și i se fixează o brățară de identificare.

Se curăță tegumentele de sînge sau lichid amniotic meconial. *Înfășarea* se face în scutece încălzite.

În salonul de nou-născuți, copilul va fi așezat în decubit lateral, într-un pat curat și încălzit. Temperatura în salon trebuie să fie constantă (24—26°), iar umiditatea între 60 și 70%. În salon, copilul va fi termometrizat, cîntărit și — dacă starea lui permite — i se va face și prima îmbăiere parțială, cu apă călduță, după care se usucă prin tamponare cu un scutec și se înfașă. Supravegherea nou-născutului și aprecierea stării lui se face după culoarea tegumentelor, frecvența respirației, temperatura corpului, aspectul plăgii ombilicale, eliminarea de meconiu și prezența micțiunilor.

Pansarea plăgii ombilicale se efectuează zilnic, prin ștergere cu alcool 70°, după care se aplică o compresă sterilă și o fașă circulară în jurul abdomenului.

Persoanele care lucrează în secția de nou-născuți vor fi verificate bacteriologic, prin: coproculturi, secreție faringiană, RBW, B.K., radiografie pulmonară. Saloanele se formolizează periodic, la intervale de 7—10 zile.

Cazurile cu circumstanțe infectante (membrane rupte prematur, traumatism obstetrical) se izolează și pot beneficia de antibioterapie profilactică. Un număr considerabil de autori nu recomandă antibioterapia profilactică, ci supravegherea atentă a cazurilor, iar la apariția primelor simptoame de boală administrarea de antibiotice. Obligatorie în astfel de cazuri este prelevarea de sînge, de secreție nazofaringiană, de aspirat traheobronșic, conținut gastric, coprocultura și de la nivelul bontului ombilical pentru examinări bacteriologice și antibiogramă.

Scanned with OKEN Scanner

I.14.3. ALIMENTAȚIA NOU-NĂSCUTULUI MATUR

Alimentația naturală. Laptele de mamă constituie alimentul ideal pentru nou-născut: are o compoziție optimă în principii nutritive, nu este denaturat prin fierbere, este mai ușor digestibil și se asimilează mai ușor.

Este bine ca alăptarea la sîn să se înceapă cît mai devreme și anume la 4—12 ore după naștere. Pînă atunci, se poate administra ceai cu 5% zahăr sau soluție glucozată 5—10%. Principiul alimentației precoce este justificată de nevoile energetice crescute ale nou-născuților, care trec în timpul nașterii prin variate grade de hipoxie.

Înainte de supt, mama trebuie să-și spele sînul cu apă și săpun și să șteargă mamelonul cu un tifon steril înmuiat în apă fiartă și răcită, la fel și după supt. *Timpul de sugere* va fi la început de 10 min., apoi de maxim 20 min., alternînd un sîn cu altul, pentru a evita apariția ragadelor. Unui nou-născut matur cu o greutate mai mare de 3 000 g i se vor da 5 supturi, la un interval de 4 ore, respectîndu-se pauza alimentară de noapte, de 6—8 ore. Nou-născuților cu o greutate mai mică de 3 000 g le sînt necesare 7 mese. În ultimul timp, unii autori recomandă ca alimentația la sîn să se facă în raport cu senzația de foame a sugarului. S-a constatat că acest mod natural de a alăpta ar fi mai avantajos, atît pentru sugar, cît și pentru mamă. În maternități acest mod de alimentație este mai greu de aplicat.

Rația alimentară la copilul alimentat la sîn se apreciază mai bine după creșterea în greutate, care trebuie să fie între 25 și 30 g/zi. În cazul alimentației naturale, cantitatea de lapte este mai mică decît în cazul alimentației artificiale. Nevoile alimentare se apreciază după formula: n×60 sau n×80, care evaluează și cantitatea de lichide pe zi, în care: n=vîrsta în zile; coeficientul 60 se utilizează pentru nou-născuții cu greutatea între 2 500 și 3 000 g, iar coeficientul 80 în cazul nou-născuților cu greutate peste 3 000 g. Această formulă se utilizează pînă la vîrsta de 10 zile. În continuare se aplică formula 150—200 ml/kilocorp/zi.

Tehnica alăptării. Mama va alăpta în poziție șezîndă sau poziție de decubit lateral. În prima situație, copilul va fi ținut semivertical, iar în a doua poziție va sta culcat pe brațul mamei, sugînd din sînul omonim brațului. În primele 5 zile, din cauza icterului fiziologic, nou-născuții sînt mai somnolenți și necesită a fi stimulați pentru a suge. După supt, nou-născutul va fi ținut timp de 10—15 min. în poziție verticală, apoi 15—20 min. culcat în de-

Scanned with OKEN Scanner

cubit lateral stîng, pentru a elimina din stomac aerul înghiţit (eructaţie), după care va fi aşezat în decubit lateral drept timp mai îndelungat (pentru a favoriza evacuarea gastrică).

Pentru aprecierea cantităţii de lapte pe care nou-născutul o suge, se va face proba suptului timp de 24 de ore, cîntărindu-se înainte şi după supt, diferenţa de greutate reprezentînd cantitatea de lapte ingerată.

Contraindicaţiile alimentaţiei naturale. Nu vor alimenta mamele care suferă de: tuberculoză evolutivă, cardiopatie subdecompensată sau decompensată, boli de sistem, boli metabolice, endocrine, psihice, boli infecţioase, cu excepţia celor uşoare, cum este varicela şi rujeola. Luesul contraindică alimentaţia numai în cazul în care mama a fost infectată în ultimele zile ale sarcinii.

Sînt dăunătoare pentru copil unele medicamente administrate mamei ca: tireostaticele, anticoagulantele, citostaticele, antidiabeticele, precum şi prezenţa în sîngele matern a pregnan-3-α-20-β-diolului, substanţă de tip steroidian, care se interferează cu procesul de glucuronoconjugare a bilirubinei indirecte.

În cazul fisurilor sau eroziunilor mamelonare, se va suspenda suptul 1—2 zile sau se va aplica mamelon artificial. În cazul suspendării suptului, laptele se va stoarce şi se va administra cu linguriţa. Între timp, se va face tratamentul fisurilor şi eroziunilor mamelonare. În caz de limfangită, galactoforită, abces, se suprimă de asemenea suptul şi se administrează antibiotice. În perioada cît se suprimă suptul, pieptul va fi evacuat de lapte în mod ritmic. În cazul mamelonului ombilicat, laptele se stoarce şi se dă copilului cu linguriţa.

Dificultăţi ale suptului din partea copilului apar în caz de: sindrom de obstrucţie nazală, gură de lup, atrezie coanală, îmbolnăviri grave şi traumatisme ale nou-născutului. În astfel de cazuri, alimentaţia se face cu linguriţa, tetina sau prin gavaj cu lapte — de la mamă sau de la o doică — recoltat în condiţii sterile.

Alimentaţia mixtă se instituie dacă secreţia laptelui, este insuficientă, temporar sau definitiv, şi se face prin completare cu linguriţa, după ce nou-născutul a supt la ambii sîni. Preparatele de lapte cu care se poate realiza completarea alimentaţiei naturale sînt: Eledonul, laptele praf şi laptele de vacă, în diluţie corespunzătoare.

Alimentaţia artificială, în prima lună de viaţă, se poate face de asemenea cu lapte praf, Eledon sau lapte de vacă. Eledonul se prepară în concentraţie de 10%+5% zahăr. Laptele praf parţial degresat (Lacto) se prepară în concentraţie de 10%+5% zahăr. Laptele praf nedegresat se pregăteşte în concentraţie de 7,5%+5%

Scanned with OKEN Scanner

zahăr. Laptele de vacă se fierbe, se diluează cu ceai 1/2, iar începînd cu vîrsta de două săptămîni se poate dilua cu decoct de orez (1—2%)+5% zahăr.

I.15. PREMATURUL

Definiţie. După definiţia dată de Organizaţia Mondială a Sănătăţii, prematur se numeşte orice copil care la naştere are greutatea egală sau mai mică de 2 500 g. În acest cadru intră copiii la care există concordanţă între durata gestaţiei şi dezvoltarea somatică, copiii discordanţi, la care durata gestaţiei este normală, iar dezvoltarea somatică este întîrziată (distrofie prenatală), şi copiii maturi care provin din părinţi mai mici. Din acest cadru ne scapă copiii născuţi prematur, cu caractere de prematuritate, dar cu greutate mai mare decît cea corespunzătoare duratei de gestaţie (copii din mame diabetice). Din aceste aspecte reiese că greutatea este un criteriu insuficient pentru definirea prematurităţii.

Incidenţa nou-născuţilor prematuri oscilează în medie între 8 şi 10%. Cauzele naşterilor premature sînt legate de patologia maternă generală şi genitală şi, într-o mai mică măsură, de patologia produsului de concepţie (malformaţii). Un număr important de cauze (30—50%) nu pot fi lămurite pe baza datelor anamnestice. Importanţa unei intense acţiuni pentru scăderea naşterilor premature este confirmată de faptul că aproximativ 70% din mortalitatea perinatală şi mai bine de 1/3 din mortalitatea infantilă se recrutează dintre prematuri.

Clasificare. Prematurii se împart în: prematuri de gradul I (2 000—2 500 g), prematuri de gradul II (1 500—2 000 g), prematuri de gradul III (1 000—1 500 g) şi prematuri de gradul IV (sub 1 000 g).

Din totalul prematurilor, 50—60% aparţin gradului I de prematuritate, 20—30% gradului II de prematuritate, 10—20% gradului III de prematuritate şi 5—10% gradului IV de prematuritate.

I.15.1. PARTICULARITĂŢI MORFOFUNCŢIONALE ŞI INGRIJIREA PREMATURULUI

Prematurii au *lungimea corpului sub 47 cm* şi perimetrul toracic *sub 31 cm.* Şansele de supravieţuire sînt minime la acei prematuri care au greutate sub 1 000 g, lungimea sub 35 cm şi perimetrul toracic sub 21 cm.

Scanned with OKEN Scanner

Capul reprezintă 1/3 din talie. Suturile sînt dehiscente şi oasele calotei sînt adesea pergamentoase. Faţa este mică, bătrînicioasă, gîtul este subţire şi pare lung. Toracele este mic, iar abdomenul mare. Herniile ombilicale şi dehiscenţa drepţilor abdominali sînt frecvente. Cordonul ombilical este implantat mai jos decît la nounăscutul la termen. Extremităţile inferioare sînt mai scurte comparativ cu trunchiul. Pielea este subţire, fragilă şi roşie, acoperită cu *lanugo*, mai ales pe faţă şi frunte. Organele genitale sînt incomplet dezvoltate: labiile mari nu acoperă labiile mici, iar la băieţi testiculii nu sînt coborîţi în scrot. Organismul prematurului conţine apă într-o proporţie de 86—90% din greutatea corpului şi este insuficient aprovizionat cu rezerve de glicogen, calciu, magneziu, fier, rezerve care sporesc numai în ultimele luni de sarcină.

Marile deficienţe ale prematurului privesc: aparatul respirator, aparatul cardiovascular, sîngele şi factorii de coagulare, aparatul renal, termoreglarea, aparatul imunitar, sistemul nervos.

APARATUL RESPIRATOR

Schimburile gazoase la nivelul plămînilor sînt limitate de incompleta capilarizare şi maturizare a alveolelor. Alveolele şi capilarele alveolare apar în jurul săptămînii a 20-a de gestaţie. La această vîrstă însă, schimburile gazoase nu sînt posibile, din cauza pereţilor alveolari mai groşi şi din cauza unei distanţe mărite între pereţii alveolelor şi reţeaua de capilare. Respiraţia aeriană devine relativ posibilă spre săptămîna a 24-a—a 28-a de gestaţie, cînd celulele cuboidale — care formează epiteliul alveolar, tind să se aplatizeze, iar reţeaua de capilare se dezvoltă şi intră în contact mai strîns cu pereţii alveolari.

La prematuri, se mai constată a fi deficitară şi mecanica pulmonară. Între cauzele care tulbură mecanica respiratorie, pe lîngă incompleta dezvoltare capilaro-alveolară, mai amintim:

— forţa scăzută a musculaturii toracice, care nu permite să se realizeze o presiune negativă intratoracică suficientă;

— osificarea mai slabă a cutiei toracice, care permite retracţii exagerate ale sternului în timpul inspiraţiei;

— secreţia insuficientă de surfactant la nivelul alveolelor pulmonare, care limitează expansiunea şi stabilitatea alveolară şi imprimă o accentuată tendinţă la colabarea alveolelor. Surfactantul secretat de prematur este deficitar atît cantitativ, cît şi calitativ (imaturitatea căilor de sinteză a lecitinei). Astfel, numai fătul mai mare de 35 de săptămîni este capabil să sintetizeze lecitina dipalmitică, factorul cel mai tensioactiv care intră în compoziţia surfactantului. Între 22 şi 35 de săptămîni, fătul sintetizează lecitina

Scanned with OKEN Scanner

palmitică și miristică, mai puțin tensioactivă și ușor inactivabilă prin hipoxie și hipotermie.

Maturizarea nervoasă a aparatului respirator se realizează destul de precoce, astfel că s-au evidențiat mișcări respiratorii chiar și la fătul de 11 săptămîni.

La *atelectazia primară* cauzată de factorii enumerați mai sus, se adaugă imaturitatea reflexelor de tuse și deglutiție, care permite aspirarea lichidelor alimentare și a secrețiilor nazofaringiene, ceea ce duce la o atelectazie pulmonară secundară.

Prin îngrijirea atentă și supravegherea continuă a prematurilor se poate stăvili progresiunea atelectaziei și a defecțiunilor respiratorii. Se va face aspirarea secrețiilor din nazofaringe, alternarea în pat a pozițiilor de decubit, stimularea fizică (masaj ușor al feței, compresiuni ritmice ale toracelui) sau medicamentoasă a respirației (Micoren 0,3 ml intramuscular). Evacuarea stomacului în caz de stază gastrică ușurează excursiile diafragmului și previne regurgitarea și aspirarea conținutului gastric. Se va așeza prematurul în pat cu partea superioară a corpului mai ridicată, pentru ușurarea respirațiilor. Adesea respirația obișnuită a prematurului alternează cu respirații ineficiente, mai vechi din punct de vedere filogenetic, cum este gasp-ul, comandat de cel mai vechi centru respirator, care se manifestă ca un sughiț izolat, repetîndu-se de cîteva ori pe minut, și respirația de tip agonic, sub controlul centrului bulbar intermediar (mai nou filogenetic decît primul) — care se manifestă prin contracția musculaturii somatice, cu coborîrea mandibulei în timpul inspirației. Instalarea acestor respirații atavice sînt expresia suprimării funcției centrului apneustic prin leziuni sau imaturitate. Deficiența funcției respiratorii se poate manifesta prin crize de apnee tranzitorie sau prin hipoventilație lent progresivă.

Este bine să menționăm că acidoza respiratorie și metabolică a nou-născutului prematur accentuează în cerc vicios alterarea schimburilor de gaze, prin vasoconstricția arteriolelor pulmonare pe care o produce.

Instalarea și progresia insuficienței respiratorii se apreciază pe baza microexaminărilor sanguine (pO_2, pCO_2, pH) și a simptoamelor clinice prezentate în tabelul VI (Perinatal medizin 1972, p. 230 Pschirembel). Această schemă are valoare prognostică mai ales între orele a 2-a și a 18-a de viață.

Peste scorul 8 decesul va surveni cu multă probabilitate. Sub scorul 6, copilul va supraviețui. La scorul 7 prognosticul este nesigur.

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VI

Scor respirator

Scor	0	1	2
Respiraţii/min.	60	60—80	>80 sau perioade de apnee
Cianoză	absentă	la respirarea de aer	la respirarea de oxigen 40%
Tiraj intercostal supra- şi substernal	absent	observabil	mijlociu pînă la puternic
Geamăt expirator	absent	se aude cu stetoscopul	se aude fără stetoscop
Murmur vezicular pe linia medioclaviculară	clar	diminuat	abia perceptibil

În sindromul de insuficienţă respiratorie al prematurului, administrarea de oxigen vizează pe plan clinic dispariţia cianozei, iar paraclinic, normalizarea presiunii parţiale a oxigenului din sîngele arterial. Criteriul de laborator ne permite evitarea hiperoxemiei şi a fibroplaziei retrolentale consecutive.

Pentru evitarea accidentelor hiperoxemice, aerul respirator nu va conţine o proporţie de oxigen mai mare de 40%. În incubator, un aport de oxigen de 2—4 l/min. realizează o concentraţie de oxigen cuprinsă între 30 şi 40%.

APARATUL CARDIOVASCULAR

Zgomotele cardiace sînt mai slab bătute la prematur decît la nou-născutul matur. Frecvenţa cardiacă este de peste 140 de bătăi/minut. Rezervele de glicogen, mai scăzute în miocardul nounăscuţilor cu prematuritate accentuată, alături de nivelul scăzut al oxemiei, favorizează instalarea *insuficienţei energodinamice a cordului. Asinergia* vasomotorilor, cu cianoza părţilor declive şi paloarea părţilor supraiacente ale corpului, este un semn de gravitate caracteristic prematurilor cu grad mare de prematuritate. *Tensiunea arterială* este mică. Pereţii vaselor, îndeosebi ai celor cerebrale, au tunica conjunctivo-elastică slab dezvoltată, ceea ce favorizează frecvenţa hemoragiilor intracraniene.

În cadrul profilaxiei hemoragiilor, se administrează în primele 4—5 zile de viaţă capilarotrofice: vitamina C, 1—2 fiole/zi, Rutozid, 1/4 fiolă/zi. Avînd în vedere această fragilitate vasculară, la copiii prematuri se vor evita manevrele brutale de îngrijire.

Sîngele. Numărul hematiilor şi leucocitelor pe mm^3 este mai mic la prematur decît la nou-născutul matur. Caracterele sîngelui fetal persistă timp mai îndelungat. Între *factorii de coagulare,* cei

Scanned with OKEN Scanner

vitamino-K dependenți au valori mai scăzute. Nivelul albuminemiei este mai scăzut decît la nou-născuții maturi, ceea ce contribuie la instalarea edemelor. Proteinele imune cresc în sîngele fătului proporțional cu vîrsta gestației: cu cît nașterea este mai prematură, cu atît imunoglobulinemia este mai scăzută. Fagocitoza este scăzută la prematuri.

Profilaxia hemoragiilor se face prin administrare de vitamina K_1 (1—2 mg/kilocorp/zi) timp de 1—2 zile. La nevoie, corectarea factorilor de coagulare, a albuminei și globulinelor imune se poate face prin administrarea de plasmă proaspătă (10 ml/kilocorp și pe zi, repetîndu-se după caz). Riscul hepatitei impune mult discernămînt și responsabilitate în selecția cazurilor care necesită administrare de plasmă.

Pentru *profilaxia infecțiilor* se vor respecta cu strictețe măsurile de asepsie și antisepsie în sala de naștere și în saloanele de nou-născuți. În cazul nașterilor distocice și cu membrane rupte se vor administra gamma-globuline și, eventual, antibiotice.

FUNCȚIA RENALĂ

Capacitatea funcțională renală este diminuată la prematuri. Defecțiunile vizează acidogeneza, amoniogeneza, economisirea apei și a bazelor. *Irigarea renală* la prematuri este mai scăzută, *Clearance*-ul ureei, clorului, sodiului, potasiului și fosfatului sînt scăzute.

La prematuri, în primele 5—7 zile de viață, schimburile gazoase mai deficitare, capacitatea funcțională renală limitată, hipercatabolismul (azotemia crescută, kalemia crescută) sînt factorii care realizează o deviere a echilibrului acido-bazic spre acidoză.

Combaterea acidozei la prematuri se realizează încă din perioada travaliului, prin administrare de oxigen, glucoză, bicarbonat de sodiu și evitarea administrării de opiacee, analgezice, anestezice parturientei. În primele trei-șase zile de viață, se va asigura — pe lîngă un aport suficient de oxigen — și un aport de bicarbonat de sodiu (parenteral).

Aportul de glucoză are, de asemenea, o valoare recunoscută în combaterea acidozei.

TERMOREGLAREA

Defecțiunile de termoreglare sînt bine cunoscute la prematur. Termogeneza este scăzută. Îngrijirea nou-născuților cu grad mare de prematuritate sub temperatura de confort este extrem de edematogenă (vezi tulburările metabolismului apei). Răspunsul metabolic la frig este mai lent decît la nou-născutul matur. Tremu-

Scanned with OKEN Scanner

răturile la frig, care accelerează ritmul arderilor în mușchii scheletului, nu apar la prematuri. Țesutul brun grăsos, interscapular, cu rol termogenetic, este diminuat la prematur și aproape absent la nou-născuții îngrijiți la o temperatură mai joasă. Termoliza este favorizată de suprafața corporală mare (raport de proporționalitate inversă între volum și suprafață) și de țesutul celular subcutanat diminuat.

Avînd în vedere această termolabilitate a prematurului, se vor avea în vedere următoarele măsuri de îngrijire:

— încă de la naștere, copiii vor fi primiți în scutece încălzite, cu o sursă de căldură în apropiere, se va umbla în mod blînd cu ei și se vor respecta cele mai severe condiții de asepsie;

— patul și lenjeria vor fi încălzite în prealabil la 37—38°. În salonul de prematuri, temperatura va fi între 26 și 28°. Umiditatea va fi de 60—80%. Aerul va fi sterilizat cu lampă de cuarț, iar formolizarea saloanelor se va face la intervale de 7—10 zile;

— la prematuri nu se face baie la naștere și nu se îndepărtează vernixul. Toaleta pielii se face prin ștergere cu vată sterilă, îmbibată în apă fiartă și răcită;

— prematurii cu o greutate sub 2 000 g și mai ales cei sub 1 800 g vor fi îngrijiți în incubator, cu confort termic, umiditate și aport corespunzător de oxigen. Temperatura va fi de 36° pentru prematurii mai mici de 1 000 g, între 33 și 34° pentru prematurii cu o greutate între 1 000 și 1 500 g și între 30 și 32° pentru prematurii cu greutatea cuprinsă între 1 500 și 1 800 g; dealtfel aceste valori ale temperaturii din incubator variază în raport cu temperatura rectală sau cutanată a prematurului;

— condițiile de transport trebuie să respecte exigențele în ceea ce privește confortul termic. Transportul din provincie spre maternitate trebuie să se facă în salvare cu incubator și oxigen. În cazul în care nu există incubator, se va avea grijă ca temperatura de confort să fie realizată în timpul transportului cu ajutorul unor sticle cu apă caldă.

SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Se consideră că există o strînsă corespondență între gradul de maturare a sistemului nervos central și localizarea leziunilor la acest nivel. Este mai vulnerabilă zona subependimară, cu intensă activitate mitotică și zona profundă periventriculară, cu substanță albă nemielinizată și slab vascularizată. După primul trimestru de viață embrionară — care este dominat de un intens proces de

Scanned with OKEN Scanner

multiplicare și migrare celulară, necesar formării marilor structuri ale encefalului — urmează fenomenul de dispariție treptată a zonelor germinative și începutul mielinizării. La vîrsta de 28 săptămîni, cînd fătul este considerat viabil, zona germinativă subependimară, care a mai rămas în șanțul optostriat de la nivelul găurilor Monro, este sediul hemoragiilor. În cazurile grave, hemoragia penetrează peretele ventriculului și cauzează moartea subită, prin inundație ventriculară. Tot la această vîrstă, s-a constatat că sediul necrozelor ischemice, cu sechele ulterioare datorită sclerozelor și formării unor cavități, este substanța albă slab vascularizată din zona periventriculară. Nu s-au evidențiat decît cu totul excepțional leziuni corticale la prematurii de această vîrstă care au decedat în primele zile de viață postnatală.

Mai tîrziu însă, între 36 și 40 de săptămîni (vîrstă gestațională), odată cu avansarea procesului de maturare și diferențiere celulară și cu dispariția zonelor germinative, s-a constatat că sediul leziunilor se comută la nivelul celulelor corticale. Astfel, cu cît maturizarea sistemului nervos central este mai avansată, hipoxia fetală generează, ca tip lezional, necroza corticală.

La nivelul cerebelului, s-a constatat că, după vîrsta gestațională de 36 de săptămîni, sediul predilect al leziunilor este stratul granular intern.

I.15.2. ALIMENTAȚIA PREMATURULUI

Laptele de mamă este alimentul ideal pentru nou-născutul matur și prematur. În lipsa laptelui de mamă, se recomandă ca alimentația prematurului să se facă de preferință cu lapte praf „umanizat".

Compoziția laptelui de femeie,

	Proteine g‰		Lipide g‰			Glucide g‰
	Total	Alb. sol.	Total	a.g. Sat.	a.g. Nesat.	
Lapte de femeie	14	45%	34	46%	48% acid linoleic 6—10	70 lactoză
Lapte de vacă	34	9%	35	70%	30% acid linoleic 1—3	50 lactoză
Lapte de vacă „umanizat"	16	55%	39	46%	48%	70 lactoză

Scanned with OKEN Scanner

Laptele „umanizat" provine din laptele de vacă, a cărui compoziție a fost modificată, pentru a-l apropia cît mai mult de laptele de mamă. Cu toate ameliorările aduse laptelui de vacă, prin procedeele clasice și dietetice moderne (fierbere, diluție, zaharare, acidulare, demineralizare parțială, adaos de lactoză, lactalbumină, ulei vegetal, vitamine E, D, C), morbiditatea și mortalitatea sugarului alimentat artificial rămîne de 2—3 ori mai mare față de cea a sugarului alimentat natural. În cele de mai jos vom arăta nevoile nutritive ale nou-născutului prematur, privite prin prisma aportului realizat de laptele de mamă, alimentul ideal, ca și neajunsurile nutritive ale laptelui de vacă și posibilitățile actuale de „umanizare" ale acestuia (vezi tabelul de mai jos).

Raţia de proteine care asigură o curbă ponderală normală și un coeficient optim de retenție azotată

$$\left[\frac{\text{N ingerat} - (\text{N fecal} + \text{N urinar})}{\text{N absorbit}} \times 100\right]$$

este cuprinsă între 2,5 și 4 g/kilocorp/zi. Retenția de azot este optimă numai în cazul în care rația calorică și de vitamine (C, B_{12}) este optimă. Laptele de femeie asigură un aport cu proteine de 2,6 g/kilocorp/zi, iar laptele de vacă integral mai mare de 5 g/kilocorp/zi. S-a stabilit că aportul de proteine mai mare de 5 g/kilocorp/zi nu crește sensibil coeficientul de retenție azotată; în schimb, devine nociv prin creșterea azotemiei. La prematuri, retenția de uree este accentuată de imaturitatea rinichilor și de scăderea aportului hidric. Comparativ cu proteinele laptelui de vacă, valoarea nutritivă a proteinelor din laptele de femeie este mai

de vacă și de vacă „umanizat" (după A. Rossier)

Săruri minerale mg‰				Vitamine mg‰				
P	Ca	Fe	Na	A	B_1	C	D	E
160	300	3	60	0,25	0,17	43	0,001	7
900	1 250—1 500	1	400	0,20	0,5	20	0,002	1
360	470	7	230	0,20	0,6	65	0,012	8

mare, datorită digestibilității mai bune a cazeinei (compusă din micelii mici, ce precipită în flocoane fine, mai bine transformate de enzimele digestive), proporției crescute de acizi aminați și proteine din lactoser (alfa-lactalbumina, imunoglobuline, lactotransferina) și compoziției mai adecvate în acizi aminați a proteinelor. Proporția mare de fenilalanină și tirozină din proteinele laptelui de vacă, alături de activitatea scăzută a oxidazei pOH fenilpiruvice la nou-născut, favorizează creșterea tirozinemiei peste 4 mg% ml și instalarea unor leziuni consecutive la nivelul sistemului nervos central. Aportul suplimentar de vitamină C poate stăvili în oarecare măsură creșterea tirozinemiei.

Pentru ameliorarea compoziției în proteine a laptelui de vacă, se adaugă lactalbumină pînă la realizarea proporției de 60 : 40 cu cazeina.

Rația de grăsimi nu trebuie să depășească la prematuri 2—3 g/kilocorp/zi. Funcția enzimatică a digestiei este asemănătoare cu a nou-născutului la termen, cu excepția grăsimilor, care, în mare parte, se elimină în scaun. Cercetările moderne au semnalat că laptele de vacă nu asigură o bună dezvoltare a organismelor tinere, din cauza compoziției inadecvate a grăsimilor în acizi grași. În laptele de vacă, proporția acizilor grași nesaturați este de 20% din totalul acizilor grași, în timp ce în laptele de femeie este de aproape 50%. Un rol important în dezvoltarea nou-născutului matur și prematur revine acidului linoleic, acid gras esențial, cu 2 duble legături și 20 atomi de carbon, care face parte din familia omega 6 (prima dublă legătură la al 6-lea carbon de la radicalul metil). După Hansen, necesarul de acid linoleic se ridică la 4—5% din rația calorică totală. În laptele de femeie, proporția este de 4,5%, în timp ce în laptele de vacă este numai de 0,5%. Se admite că manifestările carenței de acid linoleic apar cînd proporția scade la valori mai mici de 0,1% din rația calorică totală. Cele mai frecvente manifestări ale carenței de acid linoleic sînt: eritemul și uscarea tegumentelor, scăderea curbei ponderale și tulburări în dezvoltarea sistemului nervos central. Ca modificări paraclinice ale carenței de acid linoleic, se semnalează creșterea acidului eicosatrienoic în sînge și viscere la animalele de laborator și scăderea rezistenței osmotice a hematiilor. De fapt, rolul biologic activ îl joacă acidul arahidonic, care participă la sinteza fosfolipidelor, mielinizarea sistemului nervos central, menținerea structurii mitocondriilor și edificarea membranelor celulare. Acidul arahidonic ia naștere din acidul linoleic, are 4 duble legături, 20 atomi de carbon și face parte din familia omega 6.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul eicosatrienoic, din familia omega 9, cu 3 duble legături și 20 atomi de carbon, are acțiune toxică asupra organismelor tinere în dezvoltare. El se sintetizează din acidul oleic (18 atomi de carbon, 1 dublă legătură, familia omega 9) și acidul palmitoleic (16 atomi de carbon, 1 dublă legătură, familia omega 7).

Apropierea laptelui de vacă de cel matern, prin ameliorarea compoziției în grăsimi, se realizează prin înlocuirea a 20% din grăsimea laptelui de vacă cu ulei vegetal, care conține acizi grași polinesaturați din familia omega 6. S-a constatat că o proporție mai mare de acizi grași nesaturați poate determina perturbarea absorbției de vitamina E și activarea peroxidazelor din membrana hematiilor, cu hemoliză consecutivă.

Rația de glucide este de 10—12 g/kilocorp/zi. Cantitatea de lactoză din laptele de femeie este 70 g/l, cu 20 g/l mai mare decît în laptele de vacă. În laptele de vacă, oligozaharidele (galactoza, fucoza, N-acetil-glucozamina etc.), care favorizează dezvoltarea florei bifidus în intestin, sînt aproape absente. La laptele „umanizat", suplimentarea cu glucide a laptelui de vacă se poate face numai cu lactoză (galactoză+glucoză), zaharoză (fructoză+glucoză) sau dextrinmaltoză, avînd în vedere că în intestinul nou-născutului activitatea enzimatică a lactazei, zaharazei și maltazei este mare. Activitatea enzimatică a amilazei lipsește. Lactoza, prin fermentația acidă de la nivelul segmentelor inferioare ale intestinului, unde ajunge ca atare datorită hidrolizei mai lente, favorizează proliferarea florei bifidus și limitează pe cea a enterococului și bacilului coli. Galactoza, cu ajutorul căreia se sintetizează galactocerebrozidele, participă la procesul de creștere și dezvoltare a sistemului nervos central. Zaharoza, care este mai puțin fermentescibilă, favorizează proliferarea florei bacteriene proteolitice din intestin. Un adaos de lactoză sau zaharoză mai mare de 80 g/l are efect diareic, din cauza presiunii osmotice pe care o dezvoltă în lumenul intestinului. Dextrina, care nu fermentează și nu crește osmolaritatea conținutului intestinal, nu are efect laxativ și suprimă eritemul perianal generat de scaunele acide. Proporția dintre dextrină și maltoză este de 2 : 1.

Sărurile minerale. Concentrația sărurilor minerale din laptele de vacă este de aproximativ 3 ori mai mare (8—9 g/l) decît în laptele de femeie. Excesul de Na favorizează apariția edemelor, iar excesul de calciu accentuează în mod paradoxal hipocalcemia și crește incidența rahitismului, mai ales la prematuri. Absorbția scăzută a calciului se datorește imaturității sistemului de transfer activ de la nivelul tubului digestiv și raportului Ca/P mai mic în laptele de vacă (1,4) decît în laptele de mamă (1,8). S-a demonstrat

Scanned with OKEN Scanner

că la prematurii sub vîrsta de 3 săptămîni suplimentarea alimentației cu săruri de calciu solubile în lapte perturbează absorbția digestivă a grăsimilor și nu ameliorează bilanțul calcic. Eliminarea crescută a calciului și grăsimilor în fecale, în cazul acestei suplimentări, este urmarea saponificării masive a grăsimilor cu calciul din sărurile solubile și probabil a inactivării lipazei intestinale (Senterre citat de Rossier). Saponificarea grăsimilor nu este favorizată de calciul din cazeinatul de calciu, deoarece eliberarea lui se face mai lent, paralel cu digerarea cazeinei.

Cu privire la adaosul de fier în laptele umanizat, pentru profilaxia anemiei prematurului, există rețineri, deoarece se apreciază că aceasta nu este determinată de carența de fier, ci de incapacitatea temporară a eritropoiezei de a face față ritmului accelerat de dezvoltare a organismului. Pe de altă parte, se consideră că un aport de fier în această perioadă de vîrstă favorizează hemoliza, prin activarea peroxidazelor din membranele eritrocitelor.

Asupra începutului alimentației nou-născutului sînt controverse:

— unii sînt adepții alimentației mai *tardive* și alții sînt adepții alimentației *precoce*. Primii consideră că aportul alimentar poate fi întîrziat după naștere, din cauza unui ritm metabolic mai lent, a conținutului sporit de apă a organismului și din cauza funcțiilor digestive deficitare (supt, deglutiție, motilitate digestivă și digestie). Oponenții susțin că alimentația precoce trebuie asigurată pe orice cale (*per os* sau parenteral, prin perfuzii), deoarece actul nașterii, datorită hipoxiei, realizează un mare consum de substrat energetic și îndeosebi de glucoză. Se știe că, în condiții de hipoxie, se arde numai glucoza, deoarece necesită cea mai mică cantitate de oxigen, iar căile de metabolizare ale acesteia sînt cele mai maturate. Prematurii se nasc cu depozite mici de glicogen, ceea ce face ca alimentația precoce să fie mai rațională.

De la naștere pînă la alimentația cu lapte de mamă, se administrează prematurului glucoză 5—10% pe cale bucală, cu pipeta sau cu linguriță, dacă reflexul de deglutiție este prezent, și prin gavaj, cînd acesta lipsește. În general, reflexul de deglutiție și sucțiune este prezent numai la prematurii mai mari de 1 300—1 500 g. Reflexul de deglutiție este absent cînd, după administrări repetate de ceai (la început 1—2 picături pe mijlocul limbii, apoi la cîteva minute 1/2 ml) apar tusea și cianoza. Cînd starea generală a prematurului este gravă și la administrarea pe cale digestivă a glucozei apare cianoza, se utilizează perfuziile intravenoase de glucoză 5—10%.

Scanned with OKEN Scanner

Se obișnuiește să se administreze lapte de mamă la 24 de ore prematurilor între 1 800 și 2 500 g, la 36 de ore prematurilor cu greutatea între 1 300 și 1 800 g și la 48 de ore prematurilor sub 1 300 g. Cantitatea de lapte de mamă se va aprecia după următoarele formule: (n—1) $\frac{P}{3}$ pentru prematurii de gradul I și (n—1 sau 2) $\frac{P}{5}$ pentru prematurii de graudl II și III. n=numărul de zile de viață, P=primele două cifre ale greutății la naștere. Calculul exprimă cantitatea de lapte pe masă, iar numărul meselor este 7 pentru prematurii de gradul I și 8 pînă la 10 pentru prematurii de gradul al II-lea și al III-lea. Aceste formule alimentare sînt valabile în primele două săptămîni de viață. În continuare, rația alimentară este de 180—200 ml/kilocorp/zi pînă la sfîrșitul primului trimestru de viață. Cantitatea de lapte trebuie să furnizeze în prima săptămînă de viață 50—70 calorii/kilocorp/zi, la sfîrșitul primei luni 120—130 calorii/kilocorp/zi, iar în luna a II-a și a III-a 110 calorii/kilocorp/zi.

I.16. DISTROFIA PRENATALĂ

Nou-născutul cu greutatea de la naștere mai mică decît vîrsta gestațională a primit denumirea de dismatur, pseudoprematur, nou născut cu detresă, cronică intrauterină, malnutriție intrauterină, cu distrofie sau hipotrofie intrauterină.

Mortalitatea dismaturilor este de 6 ori mai mare decît a nounăscuților cu aceeași vîrstă intrauterină și cu concordanță între greutate și vîrstă. Cauzele deceselor perinatale ale dismaturului sînt: asfixia intranatală, aspirația meconială, pneumonia și hemoragia intraventriculară. Spre deosebire de prematuri, acești copii fac mult mai rar boala membranelor hialine și icterul metabolic. Frecvența dismaturilor în rîndul prematurilor este mai mare de 1/3.

Etiopatogenie. După Clifford, cel mai important rol în patogenia subdezvoltării fetale îl are disfuncția placentară. O mare parte din placentele nou-născuților subdezvoltați sînt mai mici și prezintă alterări vasculare. Distrofierea placentei se pare că este de natură circulatorie (frecvența mărită în disgravidia tardivă cu hipertensiune ca simptom unic, în boli cronice cardiovasculare și pulmonare materne), infecțioasă (rubeolă, citomegalie, toxoplasmoză), toxică (tabagism, alcoolism, toxicomanie) și/sau nutrițională (subnitriție maternă). Subdezvoltarea produsului de concepție se mai asociază cu malformații genetice, embrio-

Scanned with OKEN Scanner

fetopatii infecţioase sau toxice şi cu sarcini gemelare. Numeroase cauze ale distrofiei fetale rămîn încă necunoscute.

Simptome şi diagnostic. Pentru viitorul neurologic al copiilor cu distrofie fetală este extrem de important diagnosticul precoce antenatal. Impreciziunea diagnosticului în această fază este mare, mai ales pentru formele uşoare şi medii de întîrziere în dezvoltarea produsului de concepţie. Pentru suspicionarea distrofiei fetale se iau în considerare circumstanţele etiopatogenice amintite mai sus şi faptul că femeile care au născut un copil subdezvoltat au predispoziţie la recidivă.

Pentru diagnosticul prenatal al distrofiei fetale pledează:

1. Nivelul fundului uterin mai jos decît vîrsta sarcinii.

2. Nivelul estrogenilor în urina din 24 de ore a gravidei scăzut pînă la 10 mg şi chiar mai mult.

3. Datele antropometrice (diametrul biparietal, diametrul toracic şi greutatea fătului) obţinute cu ajutorul ultrasunetelor oferă cele mai valoroase informaţii asupra stadiului şi ritmului de dezvoltare a produsului de concepţie. Creşterea diametrului biparietal cu mai puţin de $1^1/_2$ mm pe săptămînă este un semn important de distrofie fetală.

Nou-născuţii cu distrofie fetală prezintă următoarele simptome:

— au înfăţişarea unor copii subţiri şi lungi, cu craniul relativ mai voluminos şi faţa mică, triunghiulară; această înfăţişare este cu atît mai pronunţată, cu cît greutatea nou-născutului este mai mică faţă de durata gestaţiei în contrast cu lungimea care este normală sau apropiată de normal;

— au tegumentele uscate, descuamate, adesea impregnate cu pigmenţi biliari, iar ţesutul celular subcutanat este diminuat pînă la dispariţie;

— au un comportament „vioi", faţă de prematur, reflexele de deglutiţie şi tuse sînt bine dezvoltate, iar reflexele arhaice sînt exagerate. Apetitul este adesea foarte bun, uneori prezintă vărsături postalimentare;

— nucleii de osificare a epifizelor sînt mai dezvoltaţi, raportat la greutate, fiind în relaţie aproape liniară cu vîrsta gestaţională a dismaturului.

După criterii morfopatologice, se disting două tipuri de distrofie fetală: forma hipotrofică sau tipul disarmonic şi forma hipoplazică sau tipul armonic.

Distrofia fetală de tip disarmonic, cea mai frecventă, este consecinţa unei disfuncţii placentare din ultimul trimestru de sarcină (suprapurtare, disgravidie tardivă cu hipertensiune, concepţie tardivă).

Scanned with OKEN Scanner

Nou-născutul are talia mai puțin afectată, în schimb masele musculare sînt reduse: țesutul adipos subcutanat este redus; tegumentele sînt descuamate, fisurate și impregnate cu pigmenți biliari; craniul este aparent mai voluminos; fața este triunghiulară; fruntea este încrețită, privirea este vie; reflexele sînt exagerate, musculatura este hipertonă. Acești nou-născuți au organele interne disproporționat dezvoltate. Ficatul, timusul și splina sînt slab dezvoltate, în timp ce creierul, inima, plămînii, rinichii sînt normale. Raportul creier/ficat este crescut și se traduce fiziopatologic prin rezerve hepatice scăzute de glicogen, hipoglicemie și leziuni cerebrale consecutive, deoarece substratul energetic al creierului este constituit în cea mai mare parte de glucoză.

Distrofia fetală de tip armonic nu se poate diferenția ușor de prematuritatea adevărată deoarece întîrzierea în creștere interesează în mod egal: greutatea, talia, perimetrul toracic și organele interne. Această formă de distrofie se instalează în prima parte a gestației și este determinată de aberații genetice și de factori infecțioși.

Fiziopatologie. Între stările morbide pe care le antrenează distrofia fetală amintim: hipoglicemia, acidoza, hipocalcemia, hipotermia, hemoragia cerebrală și pulmonară, alterarea ritmului de dezvoltare corporală și sechelele neuropsihice.

Hipoglicemia (<20—30 mg% ml) se instalează în primele 2—3 zile de viață la peste 1/3 din totalul distroficilor cu greutate sub 2 500 g; este cauzată de rezervele hepatice de glicogen scăzute; poate rămîne asimptomatică sau se poate manifesta prin crize convulsive ce pot duce la comă și la leziuni cerebrale.

Acidoza este destul de frecventă la nou-născuții cu distrofie fetală și predomină componenta metabolică. Hipoxia intranatală și acidoza, prin citoliza pe care o produc, pot antrena hiperfosfatemie, cu hipocalcemie consecutivă.

Hipotermia pare a fi consecința deficitului de substrat termogenetic, prin scăderea pînă la dispariție a țesutului adipos brun din regiunea interscapulară.

Tulburările de coagulare sînt generate mai frecvent de alterarea capacității de sinteză a factorilor de coagulare.

Ritmul de dezvoltare corporală este normal sau chiar accelerat în primele 3 luni de viață iar ulterior se constată o rămînere în urmă.

Cele mai grave sechele neurologice (microcefalia) apar în cazurile în care distrofia a debutat în primele 20 de săptămîni de gestație, cînd multiplicarea neuronală este mai activă. Am observat uneori asocierea hidrocefaliei cu distrofia fetală.

Scanned with OKEN Scanner

La unii distrofici, se constată la naștere un nivel crescut de imunoglobuline din clasa M (peste 20 mg% ml sînge), ceea ce reflectă prezența unei componente infecțioase în determinismul patogenic al distrofiei.

Tratament. Diagnosticul precoce al distrofiei fetale și declanșarea nașterii înaintea agravării sindromului de denutriție scad atît mortalitatea, cît și morbiditatea prin distrofie fetală. Îngrijirile nou-născutului cu distrofie fetală accentuată sînt asemănătoare cu ale prematurului și vizează combaterea hipoglicemiei, acidozei, hipotermiei, tulburărilor de coagulare. Necesarul de glucoză este 8 g/kilocorp/zi. Cînd toleranța digestivă nu permite administrarea pe cale orală de glucoză 5—10% se administrează în perfuzie endovenoasă. Dacă glicemia nu se restabilește la valori mai mari de 30/40 mg % ml, se asociază prednison 2 mg/kilocorp/zi timp de 5 zile. Frecvența meselor la dismaturi trebuie să fie mai mare și fără pauza de noapte.

Se recomandă dispensarizarea nou-născuților cu distrofie fetală la nivelul cabinetelor de neurologie infantilă.

Scanned with OKEN Scanner

II. BOLI ALE FĂTULUI ŞI NOU-NĂSCUTULUI

II.1. SUFERINŢA FETALĂ

În raport cu travaliul, suferinţa fătului se poate instala prenatal sau intranatal. Asfixia neonatală sau moartea aparentă a nou-născutului este consecinţa suferinţei prenatale sau intranatale a fătului.

II.1.1. SUFERINŢA FETALĂ PRENATALĂ

Suferinţa fetală prenatală este condiţionată cel mai adesea de hipoxie şi de acidoza metabolică consecutivă acesteia. Hipoxia prenatală are de obicei caracter cronic. Între cauzele generatoare de hipoxie cu mortifetalitate crescută amintim, în ordinea frecvenţei: izoimunizarea, diabetul matern, disgravidia tardivă cu hipertensiune, apoplexia uteroplacentară, malformaţiile congenitale, patologia de cordon, placenta *praevia*, sindromul de insuficienţă placentară cronică etc. Rămîn însă necunoscute şi în prezent o serie de cauze care generează hipoxia.

Depistarea prenatală a suferinţei fetale este incomplet rezolvată în momentul de faţă. Între investigaţiile nespecifice care diferenţiază fătul suferind de fătul cu fiziologie normală se enumeră: cercetarea unor produşi hormonali fetoplacentari, dezvoltarea somatică a fătului, aspectul şi compoziţia lichidului amniotic şi electrocardiografia fetală.

În general, insuficienţa placentară este semnalată de hormonul lactogen placentar, care scade sub 4 µg/ml ser la gravida cu vîrsta

de gestație de 36 de săptămîni. În continuare, evoluția fiziologică a fătului este periclitată cînd, în urina din 24 de ore a gravidei, estriolul scade sub 5 000 µg iar esterolul, fracțiunea estrogenică în formarea căreia intervine numai fătul, sub 0,4—2 mg. Urmărirea dinamică a acestor produși hormonali la gravida cu risc e bine să se facă la interval de 2—7 zile.

Amnioscopia arată prezența meconiului sau colorarea în galben a lichidului amniotic și se face de obicei după ce sarcina atinge vîrsta de 7 luni și jumătate.

Amniocenteza permite determinarea cantitativă a meconiului și a pigmenților biliari din lichidul amniotic cu ajutorul spectrofotometriei.

Întîrzierea dezvoltării somatice a fătului se apreciază cu ajutorul ultrasunetelor. Creșterea diametrului biparietal fetal cu mai puțin de 1,5 mm pe săptămînă reflectă o suferință cronică fetală. Greutatea aproximativă a fătului poate fi dedusă pe baza unor relații logaritmice, ce rezultă din cefalometria și toracometria ultrasonică.

Simptomatologia nou-născutului cu distrofie fetală — tegumente palide, fisurate, țesut celular subcutanat diminuat sau absent, bont ombilical veșted, cu tentă gălbuie, defecțiuni în sinteza factorilor de coagulare, acidoză metabolică, crize hipoglicemice — se poate pune în strînsă legătură patogenică cu hipoperfuzia sanguină a țesuturilor, prin vasoconstricția de la nivelul tegumentelor și viscerelor fătului, ca răspuns la hipoxia cronică intrauterină. Patogenia distrofiei fetale este însă mai complexă, avînd în vedere angajarea fenomenului de malnutriție.

În general, se apreciază că suferința cronică fetală impune extragerea fătului cînd estrioluria scade sub 5 000 γ, hormonul lactogen placentar sub 3 µg/ ml, creșterea diametrului biparietal fetal sub 1,5 mm/săptămînă și densitatea optică a lichidului amniotic peste 0,2.

Acutizarea suferinței fetale prenatale poate fi sesizată și apreciată după frecvența bătăilor cordului fetal, emisia de meconiu în lichidul amniotic și rărirea sau diminuarea mișcărilor fetale.

Frecvența bătăilor cardiace crește în faza inițială a suferinței fetale, pentru ca odată cu accentuarea hipoxiei și instalarea acidozei să survină bradicardia și aritmia cardiacă.

Emisia de meconiu este consecința activării peristaltismului intestinal de către hipoxie.

Motilitatea fetală se exacerbează în faza de excitație hipoxică și scade apoi în raport cu intensitatea acidozei.

În legătură cu valoarea prognostică a simptoamelor de mai sus, se apreciază că tahicardia sau emisia de meconiu dublează morti-

Scanned with OKEN Scanner

natalitatea obișnuită, în timp ce bradicardia o triplează. Asocierea bradicardiei de durată cu emisia de meconiu crește mortinatalitatea de aproximativ 10 ori.

II.1.2. SUFERINȚA FETALĂ INTRANATALĂ

Suferința produsului de concepție care se instalează în contextul unui travaliu patologic se numește traumatism obstetrical. Nu este mai puțin adevărat că și travaliul fiziologic — care este o probă de intensă solicitare biologică pentru produsul de concepție — poate induce traumatismul obstetrical în cazul nașterii unui făt fragil (prematuritate sau suferință cronică prenatală).

Traumatismul obstetrical fetal se întîlnește mai frecvent în disproporția cefalopelvică, distociile de dinamică, expulzia prelungită cu hipotonie uterină, expulzia precipitată cu hipertonie uterină, adesea indusă iatrogen, patologia de cordon (circulară de cordon, procidență și laterocidență de cordon), eclampsie, *placenta praevia*, decolarea prematură de placentă, versiunea internă etc.

Incidența suferinței fetale intranatale este în general de 4% din totalul nașterilor și este mai frecventă la prematuri și subponderali.

Caracterul suferinței fetale în timpul travaliului este acut și depinde de durata și intensitatea agresiunii hipoxice și traumatice. Simptoamele cele mai edificatorii de suferință fetală în timpul travaliului rezultă din urmărirea ritmului cardiac, în raport cu contracțiile uterine (electrocardiotocografie) și a echilibrului acidobazic din sîngele fetal (Saling). În ceea ce privește emisia de meconiu în timpul travaliului, se observă că adesea aceasta nu exprimă o suferință fetală.

Studiind raportul dintre frecvența cardiacă a fătului și contracția uterină, Caldeyro-Barcia distinge 2 tipuri de suferință fetală hipoxică. Tipul I, forma ușoară de suferință, se caracterizează printr-o bradicardie care nu coboară sub 80 bătăi/min., nu durează mai mult de 30 sec. după terminarea contracției uterine și se suspendă odată cu administrarea de atropină în pielea părții prezentate a fătului sau, indirect, injectată mamei. Această bradicardie care cedează la atropină este legată de hipertonia vagală, indusă de compresiunea craniului fetal în timpul contracției uterine. Tipul II, forma mai gravă de suferință fetală, este prezent cînd bradicardia coboară sub 80 bătăi/min., durează mai mult de 30 sec. de la terminarea contracției uterine și nu este influențat de administrarea de atropină. Această bradicardie mai accentuată, de durată mai lungă și care nu cedează la atropină este expresia

Scanned with OKEN Scanner

unei acidoze metabolice, condiționată de alterarea circulației feto-placentare.

Starea schimburilor gazoase între mamă și făt se poate aprecia prin examenul sîngelui recoltat din pielea păroasă a capului fetal după dilatarea colului cu 3 cm și ruperea membranelor amniotice (Saling). Între starea fătului și presiunea parțială a oxigenului sanguin nu există o corelație semnificativă, din cauză că acest parametru oscilează deosebit de intens în raport cu contracția uterină, compresia cordonului ombilical și dezlipirea de placentă. La sfîrșitul expulziei, saturația sîngelui arterial fetal în oxigen variază de la 70% pînă la 0, cu o medie în jur de 23%. Se nasc copii viguroși la care saturația sîngelui în oxigen este 0. James a întîlnit copii cu stare clinică alterată la naștere, a căror presiune parțială a bioxidului de carbon din sînge era în jur de 74 mmHg. Dacă există un grad de relativitate între nivelurile sanguine ale oxigenului și starea clinică a copilului la naștere, altfel se petrec lucrurile în raport cu pH. Cînd pH coboară sub 7,20, suferința fetală pare a fi certă, cînd pH este sub 7,10, suferința fetală este severă, iar cînd acesta coboară sub 6,9 fătul este muribund sau mort (Saling). Se apreciază că frecvența fetilor cu pH între 7,19 și 7,10 este 14%, iar sub 7,10 este 1,9% din totalul nașterilor.

În fața unei alterări a ritmului cardiac fetal, cu bradicardie repetată și persistentă, și a unui pH de 7,14, terminarea rapidă a nașterii este obligatorie.

Din cele de mai sus reiese că cei mai importanți factori patogenetici ai suferinței fetale sînt hipoxia și acidoza. Nu este mai puțin adevărat că și traumatismul mecanic poate condiționa diverse forme de suferință fetală, cum sînt hemoragia cerebrală și viscerală, leziunea nervilor periferici, a oaselor și părților moi.

II.1.3. HIPOXIA FETALĂ. FIZIOPATOLOGIE

În general, hipoxia fetală se definește ca fiind situația patologică caracterizată prin scăderea aportului de oxigen sau scăderea utilizării lui la nivelul țesuturilor.

După modul și locul unde se produce perturbarea aportului și consumului de oxigen la nivelul țesuturilor fetale, se poate distinge hipoxia anoxică, anemică, de stază și histotoxică.

Hipoxia anoxică constă în oxigenarea insuficientă a sîngelui fetal la nivelul placentei, din cauza patologiei placentare, care perturbă transferul de oxigen spre sîngele fetal (dezlipirea de placentă, depuneri calcare placentare, focare infecțioase placentare,

Scanned with OKEN Scanner

îmbătrînirea placentei prin sarcină suprapurtată) şi din cauza unui aport scăzut de oxigen la placentă, cum este cazul anemiei materne, afecţiunilor cronice pulmonare materne, cardiopatiei subdecompensate şi decompensate a mamei.

Hipoxia anemică constă în scăderea aportului de oxigen la nivelul ţesuturilor, ca urmare a anemiei fetale. Anemia fetală poate fi condiţionată de pierderea de sînge prin transfuzie fetofetală în caz de gemelaritate, transfuzie fetomaternă şi prin hemoliza din incompatibilitatea sanguină fetomaternă.

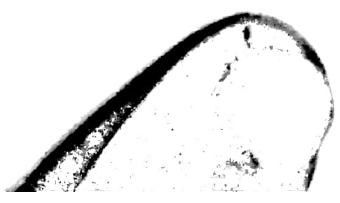
Hipoxia de stază este urmarea scăderii debitului sanguin, fie prin insuficienţă cardiacă fetală — ca în cazul supraîncărcării sanguine prin transfuzie maternofetală sau fetofetală —, fie prin tulburarea circulaţiei, condiţionată de patologia de cordon.

Hipoxia histotoxică exprimă utilizarea deficitară a oxigenului de către ţesuturile fetale, din cauza unor medicamente, cum sînt barbituricele sau metaboliţii acizi transferaţi de la mamă la făt.

În timpul travaliului s-a observat că, prin administrarea de oxigen gravidei, se poate creşte, dar foarte uşor, nivelul presiunii parţiale a oxigenului din sîngele fetal. De asemenea, şi administrarea de glucoză şi bicarbonat creşte glicemia şi nivelul bazelor din sîngele fetal. În cazul în care apare o hipocapnie la mamă, se poate ivi tulburarea schimburilor gazoase la nivelul placentei, cu scăderea presiunii parţiale a oxigenului în sîngele fetal.

De hipoxie se leagă cîteva consecinţe fiziopatologice de importanţă majoră. Scad rezervele de glicogen la nivelul ficatului şi miocardului fetal. Această scădere se datoreşte faptului că, în condiţii de hipoxie, glucoza este singurul substrat metabolic furnizor de energie. Deoarece, în aceste condiţii, arderea glucozei se face neeconomicos (incomplet), pentru nevoile energetice se consumă o cantitate enormă de glicogen. Arderea incompletă a glucozei din cauza hipoxiei duce la acumularea de metaboliţi acizi (lactat, piruvat), accentuînd acidoza metabolică. Scăderea glicogenului cardiac şi hipoxemia duc la insuficienţă cardiacă energodinamică. Scăderea glicogenului hepatic duce la scăderea glicemiei şi la suferinţa în primul rînd a celulei nervoase. Iniţial, secreţia crescută de catecolamine din cadrul stresului hipoxic determină centralizarea circulaţiei, după care — din cauza acidozei —, răspunsul vasomotor la aminele presoare scade, instalîndu-se starea de şoc circulator.

Hipoxia şi acidoza provoacă o vasoconstricţie a arteriolelor pulmonare, cu hipoperfuzie pulmonară consecutivă, hipertensiune în artera pulmonară şi menţinerea sau reinstalarea (dacă e vorba de un nou-născut care a respirat) şunturilor dreapta-stînga la



Scanned with OKEN Scanner

nivelul canalului arterial. În acest fel se accentuează hipoxia, care — la rîndul ei — scade sensibilitatea centrilor respiratori şi tulbură instalarea respiraţiei spontane sau, dacă aceasta se instalează, plămînul rămîne hipoventilat, ştiindu-se că există o strînsă legătură între circulaţia pulmonară şi expansiunea alveolară. Această hipoperfuzie pulmonară, cu hiperpermeabilizarea capilarelor alveolo-pulmonare pe un teren de prematuritate, în contextul hipoxiei ca factor central, pregăteşte terenul instalării sindromului de membrană hialină.

Sistemul nervos este foarte sensibil la acţiunea hipoxiei. Histologic, hipoxia determină la nivelul sistemului nervos edem, hemoragii punctiforme, intumescenţă — care merge pînă la necroză corticală laminală sau în focare —, zone de ramolisment în corpul striat şi reacţie glială consecutivă. Mai sensibile la hipoxie sînt acele regiuni ale sistemului nervos central care sînt bogate în enzime oxidative şi au un nivel metabolic intens, cum este cazul nucleilor de la baza creierului. Hipoxia cronică tulbură maturaţia celulară a encefalului, alterează mielinizarea şi emiterea dendritelor.

Tulburările cerebrale de natură hipoxică se pot manifesta în primele zile de viaţă, prin discretă cianoză, alterarea ritmului respirator, tulburări ale suptului, somnolenţă, hiperestezie uneori, iar alteori, tendinţă la convulsii. Adesea se constată că leziuni hipoxice extinse la nivelul sistemului nervos pot rămîne latente din punct de vedere clinic în primele săptămîni sau luni de viaţă, apărînd tulburări senzoriale şi psihomotorii doar la sfîrşitul primului an de viaţă sau chiar mai tîrziu. Tratarea tuturor formelor de hipoxie în faza tulburărilor acute şi dispensarizarea cazurilor prin serviciile de neuropsihiatrie infantilă, pentru depistarea şi tratarea la timp a sechelelor, este o necesitate absolută pentru îmbunătăţirea prognosticului la aceşti copii.

II.2. ASFIXIA PRIMARĂ A NOU-NĂSCUTULUI

Neinstalarea respiraţiei spontane în primele 2 minute după naştere sau instalarea unor respiraţii ineficiente *(gasping)* determină starea clinică numită moartea aparentă a nou-născutului, asfixia neonatală sau apneea primară. Paraclinic, asfixia primară constă din scăderea presiunii parţiale a oxigenului şi creşterea presiunii parţiale a bioxidului de carbon în sîngele nou-născutului.

Scanned with OKEN Scanner

Întîrzierea instalării respirației sau neinstalarea ei poate fi urmarea alterării morfologice sau funcționale a centrilor respiratori, din cauza hipoxiei sau acidozei din timpul sau dinaintea nașterii, hemoragiei cerebrale hipoxice sau traumatice, a analgezicelor (opiacee și barbiturice) sau se poate datori unui grad accentuat de imaturitate a sistemului nervos central sau a alveolelor, aspirației amniotice, pneumoniei congenitale sau unei hernii diafragmatice.

Clinic, durata și intensitatea asfixiei neonatale se apreciază cu ajutorul scorului Apgar (tabelul VII). Scorul Apgar oferă o gamă mai largă de criterii pentru aprecierea stării copilului la naștere față de noțiunea clasică de apnee tranzitorie, asfixie albastră sau asfixie albă. Evaluarea scorului Apgar se face la un minut, 5 min. și 10 min. după naștere. Scorul Apgar 8, 9 și 10 corespunde unei stări clinice satisfăcătoare a nou-născutului. Scorul 7 s-ar putea echivala cu apneea tranzitorie, scorul 6, 5, 4 cu asfixia albastră, iar scorul 3, 2, 1 cu asfixia albă.

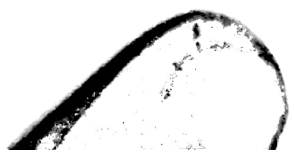
Tabelul VII

Schema scorului Apgar

Simptoame	0 puncte	1 puncte	2 puncte
Culoarea pielii	cianoză paloare	cianoză periferică	roz
Tonusul muscular	flasc	mișcă membrele	bun
Respirația	absentă	gasping	bună și eficientă
Bătăile cordului	absente	<100	>100
Răspunsul la stimuli	absent	slab	bun

Asfixia albastră este caracterizată de următoarele simptoame:
— cianoză generalizată;
— tonus muscular bun;
— bătăi cardiace ample și ușor bradicardice;
— prezența unui efort respirator sau a gaspingului.

Diagnosticul de asfixie albă se stabilește pe baza următoarelor simptoame:
— pielea palidă și rece;
— mucoasele cianotice;
— absența circulației periferice;
— atonie musculară;
— bătăi cardiace slabe și rare;
— uneori se poate observa gaspingul.



Scanned with OKEN Scanner

Asfixia albă se caracterizează prin aceea că stopului respirator i se asociază şocul circulator hipoxic, caracterizat prin paloare, hipotonie generalizată şi bradicardie.

Diagnosticul diferenţial al asfixiei primare se face cu hemoragia cerebrală masivă, malformaţia cardiacă, malformaţia plămînilor şi diafragmului, anemia acută prin transfuzie fetofetală, fetomaternă şi placentă *praevia*, aspiraţia pulmonară de lichid amniotic şi secreţii, pneumonia congenitală.

Incidenţa asfixiei primare este sporită de prematuritate, suprapurtare, membrane amniotice rupte prematur, gestoze, izoimunizare, diabet, nefropatii şi operaţie cezariană.

II.2.1. REANIMAREA NOU-NĂSCUTULUI CU ASFIXIE PRIMARĂ

Reanimarea are două scopuri:

a) aerarea plămînilor, pentru a permite desfăşurarea schimburilor gazoase;

b) lupta împotriva decompensării cardiovasculare şi a tulburărilor metabolice.

Cunoscîndu-se că: în cursul primelor 5 min. de apnee, pH-ul scade cu 0,04/min., pCO_2 sanguin creşte cu 10 mm Hg/min., puterea tampon a sîngelui scade cu 2 mEq/min., iar pO_2 sanguin scade la 0 în primele 2 minute şi jumătate, primul imperativ al reanimării este instalarea respiraţiei. Tulburările de ventilaţie pot duce în cîteva minute la insuficienţă cardiocirculatorie şi la leziuni cerebrale definitive.

Ca plan de lucru în reanimarea primară a nou-născutului, vom avea în vedere 4 obiective:

a) Dezobstruarea căilor respiratorii.
b) Respiraţia artificială.
c) Masajul cardiac.
d) Combaterea acidozei.

Desfăşurarea acestor manevre va fi rapidă şi se va evita răcirea, traumatizarea şi infectarea nou-născutului. Pentru aceasta, colţul de reanimare sau camera de reanimare va fi în sala de expulsie sau într-un salon apropiat. Masa de reanimare va avea planul înclinat, sursă proprie de căldură şi căldură suplimentară de la radiator electric, calorifer sau sobă. Se va evita apariţia curenţilor de aer. Răcirea este deosebit de periculoasă pentru prematuri, nou-născuţii cu hipotrofie intrauterină şi cei cu asfixie. Intervenţiile făcute asupra nou-născutului vor fi blînde, iar condiţiile de asepsie şi antisepsie vor fi riguroase.

Scanned with OKEN Scanner

a) *Dezobstruarea căilor respiratorii.* Aspirarea secreţiilor este principiul de bază al reanimării, deoarece eliberează şi menţine libere căile respiratorii. Prima aspirare a nasului şi orofaringelui se practică în clipa expulsiei capului fetal. Apoi copilul este aşezat în poziţie declivă pe masa de reanimare, cu capul mai jos, deflectat, pe scutece sterile şi încălzite. Atîrnarea de picioare cu capul în jos a nou-născutului creşte pericolul hemoragiei cerebrale şi îngreunează respiraţia prin apăsarea în sus a diafragmului. Aspirarea nazală se face prin aplicarea vîrfului sondei la fiecare nară, fără a încerca introducerea adîncă forţată în fosele nazale, deoarece atrage după sine edematierea traumatică a mucoasei şi consecutiv sindromul de obstrucţie nazală. Aspirarea brutală faringo-laringiană s-a constatat că poate induce aritmie cardiacă şi apnee, mai ales prin laringospasm.

Sonda de aspiraţie trebuie să fie sterilă, iar evacuarea aspiratorului nu se va face prin suflare, deoarece în acest mod se inoculează în căile respiratorii ale nou-născutului flora din faringele reanimatorului.

Ca măsură de rutină, este bine să se aspire şi stomacul nou-născutului, pentru a evita regurgitarea conţinutului gastric în timpul manevrelor de reanimare. Aceasta se impune mai mult după respiraţia cu mască, ce duce la balonarea stomacului.

Aspirarea secreţiilor din căile respiratorii şi a conţinutului gastric este foarte importantă la copiii născuţi prin operaţie cezariană sau în prezentaţie pelviană, situaţie în care mecanismele fiziologice de eliminare a lichidului amniotic sînt tulburate.

Dacă, după aspirarea secreţiilor, nu se instalează respiraţia, respiraţia este insuficientă *(gasping),* bătăile cardiace sînt sub 100/min., hemodinamica este prăbuşită, cu tegumentele reci, palide şi cianotice, se impune de urgenţă trecerea la următoarele operaţiuni: respiraţia artificială, masajul cardiac şi combaterea acidozei.

b) *Respiraţia artificială.* Pentru respiraţia artificială cu masca, copilul se aşază în decubit dorsal şi poziţie înclinată, cu capul mai jos şi deflectat, unghiul mandibulei fiind uşor ridicat. Frecvenţa respiratorie cu mască va fi de aproximativ 40/min., iar presiunea de insuflare de 20—30 cm H_2O. Această presiune se realizează prin comprimarea balonului cu policele şi indexul. Pentru fiecare deget adăugat presiunea creşte cu aproximativ 5 cm H_2O.

Pentru cei ce nu stăpînesc bine tehnica intubaţiei, după aspirarea secreţiilor, vor ventila copilul cu masca o scurtă perioadă de timp. Cînd încercarea de a intuba copilul durează mai mult de 30 secunde, apar grave stări de hipoxie. În această situaţie se

Scanned with OKEN Scanner

va trece imediat la respirația cu masca și balonul și numai după 2 minute de oxigenare se va reîncerca intubația. Pentru intubație orotraheală, vom avea la îndemînă 3 tipuri de sonde, cu diametrul de 2,5, 3 și 3,5 mm. Sonda cu diametrul mai mic se va utiliza la prematur. Așezarea copilului pentru intubație se va face la fel ca pentru respirația cu mască. După ce, cu lama laringoscopului, se ridică baza limbii și se vizualizează epiglota, orificiul glotic și corzile vocale, se vor aspira de la acest nivel secrețiile și meconiul, după care se va înainta sonda lateral de linia mediană a lamei, în așa fel că numai la intrarea în orificiul glotic vîrful sondei să atingă lama, pentru a menține astfel o bună vizibilitate.

După intubație, sonda se conectează la un respirator de tip *Loosco, Bird Mark 8* etc. Respirația artificială după intubare se face cu o frecvență de 40—60 min., la presiune intermitent pozitivă de 15—30 cm H_2O. În lipsa respiratorului automat, respirația se va realiza gură la tub. Dacă intubația nu se poate face din lipsă de experiență sau lipsă de mijloace tehnice, se va face respirația gură la gură. Se aplică gura peste orificiul nazal și bucal al copilului, după ce au fost acoperite cu un tifon steril, și se insuflă blînd și intermitent cu o frecvență de aproximativ 20/min. În cazul în care epigastrul se balonează, reanimatorul va comprima cu mîna această regiune, pentru a redirija coloana de aer spre căile respiratorii.

c) *Masajul cardiac extern* constă din compresiuni ritmice asupra mijlocului sternului, realizate cu 2 degete (index și medius). Frecvența compresiunilor va fi de 80/min, cu o forță care să coboare plastronul cu circa o jumătate de centimetru. Se alternează 3 compresiuni cu o insuflație pulmonară.

d) *Combaterea acidozei* se realizează prin injectarea în vena ombilicală, cu acul sau după cateterizarea prealabilă, a 5—10 ml bicarbonat de sodiu din soluția 8,4% (1 ml=1 mEq) plus 10 ml ser glucozat din sol. 10%. S-a dovedit experimental pe animale că aportul de bicarbonat și glucoză reduce numărul și intensitatea leziunilor la nivelul sistemului nervos și contribuie la realizarea unei reanimări mai rapide. În loc de bicarbonat se poate administra THAM (trihidroximetilaminometan), care pare însă că nu are avantaje mai consistente decît bicarbonatul de sodiu.

Injectarea soluțiilor se va face cît mai lent (2—4 ml/min.). S-a constatat că injectarea mai rapidă a soluțiilor hipertone determină creșterea volumului vascular, dilatația capilarelor, modificări fizice, chimice și metabolice la nivelul celulelor și variații de presiune ale lichidului cefalorahidian, cu creșterea presiunii la început și apoi scăderea ei.

Scanned with OKEN Scanner

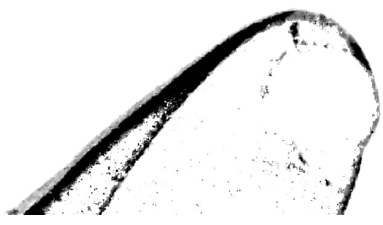
După operațiunile de mai sus se pot realiza două situații. În *prima* situație, starea copilului se ameliorează: tegumentele se colorează, pulsul carotidian sau femural se percepe net, apar gaspingul și agitația. În acest caz, se lasă copilul să respire spontan și, dacă automatismul natural al respirației s-a instalat, se detubează. În a *doua* situație, cînd starea copilului nu se redresează, se continuă manevrele de resuscitare aproximativ 15 minute și se readministrează în vena ombilicală aceeași doză de bicarbonat și glucoză, la care se asociază și 2,5 ml de clorură de calciu. Dacă după 15 minute de reanimare (în total 30—40 min.) copilul nu-și revine, reanimarea se consideră nereușită.

În cazul în care se crede că în determinismul apneei primare este implicată narcoza mamei cu derivate de morfină, se administrează Nalorfină 0,1 mg/kilocorp intravenos sau intramuscular.

Cînd hemodinamica este normală la naștere, se procedează astfel: se ia scorul Apgar la 1 min., la 5 min., și la 10 min. Dacă scorul Apgar la 1 minut este peste 7, nu e necesară nici o intervenție.

Dacă scorul la 1 minut este între 3 și 6 se continuă dezobstruarea căilor respiratorii, se comprimă ritmic toracele, monomanual, se aplică flagelații la nivelul plantelor (nu la alte niveluri) și masaj toracic cu alcool. Dacă nu-și revine, se aplică canulă Mayo și se realizează ventilația cu mască. Dacă la 3 minute după naștere copilul respiră rău sau nu respiră, se intubează și se administrează intravenos bicarbonat de sodiu 5—10 ml din soluția 8,4% cu 10 ml ser glucozat 10%. Unii autori recomandă intubația orotraheală fără întîrziere încă de la scorul Apgar 6.

Între scorul Apgar și valorile microanalizelor sanguine există o strînsă corelație. James a arătat că scorului Apgar 8, 9 și 10 îi corespunde un pH în sîngele arterei ombilicale de $7{,}26 \pm 0{,}085$, iar scorului 0, 1, 2, 3 și 4 un pH de $7{,}04 \pm 0{,}142$. Drage și colab. au arătat că dacă, la un minut după naștere, scorul Apgar este 0, 1, 2 și 3, mortalitatea din perioada neonatală crește la 23%, iar cînd acesta persistă și la 5 minute după naștere, proporția deceselor sporește și mai mult. Anomaliile neurologice, verificate de același autor la un an după naștere, sînt de trei ori mai frecvente cînd scorul Apgar la 5 minute este sub 3, față de un scor care este mai mare de 7. Cl. Martin a arătat că asfixia coexistă cu acidoza mixtă. Imediat după revenirea nou-născutului, componenta respiratorie a acidozei retrocedează, scăzînd pCO_2 chiar pînă la 20 mmHg, iar componenta metabolică, în medie —12,1 mEq/l, dispare ulterior.



II.2.2. COMPLICAȚIILE ASFIXIEI PRIMARE ȘI ALE REANIMĂRII

Pe plan general, hipoxia poate antrena o serie de manifestări patologice. Astfel, pot apărea hemoragii (hemoragie cerebrală, subarahnoidiană sau intraventriculară, hemoragii ale organelor parenchimatoase, hemoragia ombilicală), perturbări metabolice (acidoză lactică, hiperkaliemie) și stare de șoc cardiovascular. Avînd în vedere posibilitatea infecțiilor ocazionate de manevrele de reanimare (septicemie, meningită, pneumonie), se vor face prelevări din sînge, secreție nazofaringiană, aspirat traheobronșic, conținut gastric și bont ombilical, pentru examinări bacteriologice. În caz de suspiciune a unei infecții, se poate administra, pînă la rezultatul bacteriologic și al antibiogramei, Penicilină sau Ampicilină, în asociație cu Kanamicină sau Colimicină în asociație cu Ampicilină.

La nivelul aparatului respirator, poate apărea insuficiența respiratorie prin aspirație masivă de lichid amniotic, insuficiența respiratorie prin membrană hialină, la copii născuți înainte de termen, la cei din mame diabetice sau la nou-născuții extrași prin operație cezariană. De asemenea, mai poate apărea pneumotorax sau pneumomediastin, cînd insuflarea plămînului a depășit presiunea de 25—30 cm coloană apă.

La nivelul sistemului nervos, pot apărea semne de suferință imediată și sechele neurologice tardive ca: mers întîrziat, crize convulsive, oligofrenie, paralizie spastică, ataxie, tulburări de vorbire și tulburări senzoriale. Incidența sechelelor este de 7—10%. Nou-născutul reanimat trebuie să fie ținut în observația directă a medicului cel puțin 4—6 ore după reanimare sau 2—4 zile în cazurile mai grave, pentru a depista și corecta la timp recăderile sau diferitele aspecte de hipoventilație care se pot ivi. În această perioadă de timp, îngrijirea nou-născuților reanimați se face în incubator, la o temperatură ce variază în funcție de gradul de prematuritate și de temperatura rectală. În general, temperatura din incubator variază între 26 și 36°. Aportul de O_2 este intermitent, iar umiditatea este cuprinsă între 60 și 80%.

Dacă în primele momente după naștere se depistează o hernie diafragmatică (abdomen escavat, torace bombat, bătăi cardiace deplasate spre dreapta, timpanism la percuția toracelui), se va face respirația artificială prin intubație. În astfel de cazuri, respirația gură la gură este interzisă, deoarece determină distensia anselor pătrunse în torace și accentuează tulburările de ventilație.

Scanned with OKEN Scanner

Ca excitanți ai centrului respirator, cînd respirația este neregulată, cu pauze respiratorii mai mari de 10 secunde, se poate încerca micorenul, în doză de 0,1—0,2 ml/kilocorp, de 3—5 ori/zi. Lobelina și cofeina au efecte dăunătoare. Convulsiile, ca și stările preconvulsive accentuate de administrarea stimulentelor respiratorii, beneficiază de Fenobarbital, în doză de 8 mg/kilocorp și pe doză. Se mai poate administra calciu gluconic, 2—3 ml intramuscular și glucoză intravenos, avînd în vedere posibilitatea crizelor hipocalcemice și hipoglicemice. Împotriva vasoconstricției pulmonare cauzată de acidoză și hipercapnie, se poate asocia Alupent 0,1 ml/doză, repetat la nevoie de 3—4 ori pe zi. Vom fi atenți ca la această vasodilatație să administrăm și lichidele necesare, sub forma perfuziei de ser glucozat, între 40 și 80 ml/kilocorp și pe zi în primele 3—4 zile. O treime din cantitatea de lichide se poate administra în primele 3 ore ale perfuziei. În stările pronunțate de șoc circulator, cu răcirea extremităților și cianoză, în primele 3 ore de perfuzie se poate administra Rheomacrodex 10—20 ml/kilocorp. Rheomacrodexul mai are avantajul că nu conține clorură de sodiu.

În general, aportul de lichide trebuie să fie de 40—80 ml/kilocorp/zi în primele 3—4 zile și apoi de 100—120 ml. Se preferă ser glucozat 5—10%, în perfuzie lentă endovenoasă, 3—6 pic./minut. Ca depletorizante, se administrează din soluția de manitol 10—20%, 0,5 g/kilocorp în perfuzie și Furosemid 1 mg/kilocorp intravenos.

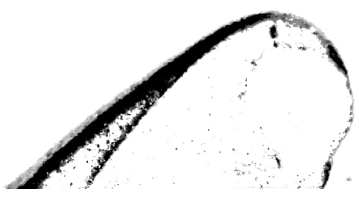
Din a 2-a zi se adaugă 2—4 mEq Cl, 1—2 mEq Na și 1 mEq K/cilocorp/24 de ore.

II.3. ECHILIBRUL ACIDOBAZIC LA NOU-NĂSCUT

Acidoza rezultă din acumularea în exces a ionilor de H în umorile și țesuturile organismului. Acești ioni sînt legați îndeosebi de acidul carbonic și de diferiți acizi organici.

Acidul carbonic rezultă din combinația reversibilă dintre bioxidul de carbon și apă ($CO_2+H_2O \rightleftarrows CO_3H_2$) sub acțiunea anhidrazei carbonice. CO_2 și H_2O provin din arderea completă a glucidelor, proteinelor și lipidelor, iar carboanhidraza se găsește în toate celulele și umorile organismului. În sînge, cea mai mare parte a CO_2 (45—56 volume) se găsește sub formă de bicarbonat și acid carbonic, iar restul este dizolvat ca atare în plasmă și combinat cu hemoglobina din hematii sub formă de carbhemoglobină.

Valențele acide legate de CO_3H_2 se elimină în cea mai mare parte prin plămîni, sub formă de CO_2 și H_2O. Afecțiunile pulmo-



nare care tulbură schimburile gazoase alveolocapilare și stăvilesc eliminarea CO_2 determină instalarea acidozei respiratorii.

Acidoza respiratorie sau gazoasă este confirmată de valoarea următorilor parametri sanguini:

— pCO_2 crescută;

— pH normal (acidoză compensată) sau scăzut (acidoză decompensată);

— bicarbonatul actual este crescut, iar bicarbonatul standard este normal sau ușor crescut. Creșterea bicarbonatului este legată mai ales de compensarea renală;

— excesul de baze (E.B.) este scăzut. E.B. reprezintă numărul de mEq acizi sau bazici care trebuie adăugați la un litru de sînge la presiunea CO_2 de 40 mmHg și la temperatura de 38° pentru a-i normaliza pH-ul. Cînd E.B. este crescut, e vorba de un deficit de acizi sau un surplus de baze, iar cînd valoarea E.B. este scăzută, e vorba de un deficit de baze sau un exces de acizi.

Acizii organici sau ficși provin din arderea incompletă a glucidelor, lipidelor și proteinelor.

Arderea incompletă a glucozei în cadrul hipoxiei duce la creșterea lactacidemiei.

Arderea incompletă a acizilor grași în stările pseudodiabetice ale nou-născutului sau în stările de inaniție determină acumularea în sînge a acizilor cetonici.

Degradarea incompletă a principiilor nutritive, din cauza unei enzimopatii tranzitorii sau definitive, determină acumularea în sînge a acizilor organici deasupra barajului enzimatic respectiv.

Eliminarea din organism a valențelor acide legate de acizii ficși se face pe cale renală. Rinichiul deține locul 2 după plămîn, în ceea ce privește eliminarea valențelor acide. Prin îndepărtarea bioxidului de carbon, plămînul degrevează organismul de aproximativ 2/3 din totalul ionilor de hidrogen produși.

De la locul de formare pînă la organul efector — rinichiul — acizii ficși nu se transportă ca atare, ci neutralizați de către bicarbonatul de sodiu:

$$AH + CO_3HNa \longrightarrow ANa + CO_3H_2$$

Recuperarea bicarbonatului are loc mai ales la nivelul tubului renal distal, pe baza schimbului între ionul de hidrogen și ionul de natriu.

În prezența anhidrazei carbonice, celulele tubului renal produc, din apă și bioxid de carbon, acidul carbonic ($CO_2 + H_2 \longrightarrow CO_3H_2$), care se disociază în CO_3H^- și H^+. Ionii de hidrogen excretați în lumenul tubului renal dislocă cîte un ion de

natriu din bicarbonatul de natriu, sulfatul bisodic, fosfatul bisodic și clorura de sodiu și formează acidul carbonic ($CO_3HNa + H \longrightarrow CO_3H_2 + Na^+$), fosfatul monosodic ($PO_4HNa_2 + H^+ \longrightarrow PO_4H_2Na + Na^+$), sulfatul monosodic ($SO_4Na_2 + H^+ \longrightarrow SO_4HNa + Na^+$) și clorura de amoniu ($NH_3 + H^+ \longrightarrow NH_4^+$; $ClNa + NH_4^+ \longrightarrow ClNH_4 + Na^+$). O parte din acidul carbonic format în lumenul tubular se descompune în apă și bioxid de carbon. Bioxidul de carbon retrodifuzează în peretele tubului renal, ceea ce limitează scăderea prea accentuată a pH urinar și permite formarea în continuare a acidului carbonic la nivelul celulei tubulare (acidogeneza). Amoniacul (NH_3) din lumenul tubului renal este format și excretat de celulele tubului renal. Cu ajutorul lui se recuperează, așa cum am văzut, ionii de natriu, dar și cei de potasiu și calciu. La nou-născut, acidogeneza la nivelul tubului renal nu pare a fi deficitară. Mai afectată comparativ cu vîrstele mari este amoniogeneza și aciditatea titrabilă (ionii de H legați de fosfați și sulfați).

Ionii de Na eliberați în lumen sînt resorbiți de celulele tubului renal, unde se combină cu ionul bicarbonic și se revarsă ca bicarbonat de sodiu în sîngele vaselor peritubulare.

La nivelul tubilor renali, în competiție cu H^+ pentru schimbarea ionului de Na intră și K, astfel că, în cazurile de hipopotasemie, cînd se accentuează interschimbul H-Na, se ajunge la alcaloză metabolică.

Excesul metaboliților acizi, prin hiperproducție sau prin alterarea mecanismelor renale de recuperare a bazelor, determină acidoza metabolică.

Acidoza metabolică se caracterizează paraclinic prin:

— scăderea bicarbonatului actual, a bicarbonatului standard, a bazelor tampon totale și a excesului de baze;

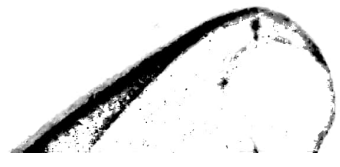
— pH-ul poate fi normal sau scăzut;

— pCO_2 este scăzut sub 25 mmHg în acidozele metabolice grave;

— CO_2 total este scăzut.

II.3.1. ACIDOZA „FIZIOLOGICĂ"

În primele ore după naștere, parametrii echilibrului acido-bazic la nou-născut au valori caracteristice fazei ontogenetice, cu sistemele redox deviate spre un grad mai accentuat de reducere. Această stare a echilibrului acido-bazic este definită ca acidoză fiziologică. Fondul biochimic al acestei acidoze este excesul de acid lactic, și mai puțin piruvic, de origine proprie și de origine maternă.



Scanned with OKEN Scanner

Participarea acidului lactic și piruvic la acidoza postnatală a fost studiată de numeroși autori. Räihä, în 1963, studiind o serie de acizi organici, acidul lactic, acidul piruvic, citratul, alfacetoglutaratul, corpii cetonici totali din sîngele cordonului ombilical, a găsit că acizilor lactic și piruvic le revine cea mai mare pondere în acidoza metabolică a nou-născutului. Autorul apreciază însă că lactatul și piruvatul reprezintă numai o parte din acidoza metabolică, iar restul acizilor cercetați nu au explicat diferența și nici nu prezentau o corelație cu gradul asfixiei și acidozei. Kunzel și colab. au constatat că, la naștere, pH-ul este cu puțin sub valoarea normală a adultului, pentru ca la 6—12 min. postnatal să scadă la 7,22 (limita inferioară a normalului în condițiile normale ale nașterii). După 15 min., pH-ul începe să crească progresiv. În ceea ce privește acidul lactic, acesta atinge valorile maxime ale concentrației sanguine la 30 min. după naștere, la fel ca și raportul lactat/piruvat. Din aceasta reiese că valoarea minimă a pH nu corespunde în timp cu valoarea maximă a lactatului și raportului lactat/piruvat. Daniel susține că transferul ionilor de H din celule spre spațiile extracelulare se face mai rapid decît transferul lactatului. Aceasta confirmă rolul major al lactatului în scăderea pH împotriva asincronismului întîlnit între valoarea minimă a pH și valoarea maximă a concentrației sanguine de lactat.

Faptul că lactatul și nu corpii cetonici condiționează acidoza fiziologică neonatală poate fi relevat și de raportul dintre corpii cetonici și dinamica pH. Se știe că, după primele ore de viață extrauterină, în condiții fiziologice, nou-născutul utilizează ca bază energetică lipidele. Utilizarea lipidelor ca bază energetică este evaluată în raport cu scăderea coeficientului respirator și creșterea concentrației plasmatice a acizilor grași și a corpilor cetonici. În ciuda creșterii corpilor cetonici după naștere, pH se normalizează totuși, respectînd relația de proporționalitate cu scăderea concentrației lactatului sanguin.

În general, cauzele creșterii lactatului sanguin la nou-născut se consideră a fi următoarele:

a) Transferul acestuia de la mamă la făt în timpul travaliului. În condițiile unui travaliu laborios, lactatul de transfer crește mai mult. Lautner și colab. susțin originea maternă a lactatului, pe baza constatării unei pO_2 în sîngele capilar fetal la naștere deasupra pragului limită sub care apare glicoliza anaerobă (25—30 mmHg).

b) Dispariția placentei ca element activ în oxidarea lactatului.

Scanned with OKEN Scanner

c) Invazia în sînge a lactatului acumulat în țesuturile slab irigate. Această alterare a irigației tisulare este cu atît mai accentuată cu cît gradul de centralizare a circulației sanguine, ca epifenomen al stresului natal, este mai mare. La nou-născuții cu suferință fetală intranatală, valorile lactacidemiei depășesc cu mult limitele concentrației fiziologice.

d) Capacitatea de metabolizare a lactatului de către nou-născut este mai mică comparativ cu adultul.

DINAMICA VALORICĂ A PARAMETRILOR BIOLOGICI AI ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC LA NOU-NĂSCUT

a) *Lactatul.* La naștere, și după naștere, lactacidemia prezintă valori destul de împrăștiate, astfel că aceasta nu poate constitui un parametru biologic fidel de apreciere a acidozei hipoxice. În ziua a 2-a și a 3-a după naștere, valorile lactatului sanguin la nou-născutul la termen sînt de $12{,}07 \pm 1{,}2$ mg% ml, iar la prematurii sub 2 000 g de $17{,}8 \pm 1{,}7$ mg/100 ml (Lupea).

b) *Raportul lactat/piruvat (L/P).* Raportul L/P are semnificație paraclinică mai fidelă decît fiecare metabolit în parte. Nou-născutul matur are raportul L/P=30 la 30 min. după naștere. Cezariana cu anestezie generală crește acest raport față de anestezia rahidiană. În ziua a 2-a și a 3-a de viață, raportul L/P la nou-născutul la termen este de $15{,}4 \pm 1{,}7$, iar la prematurul sub 2 000 g de $30 \pm 3{,}7$ (Lupea).

După cercetările noastre, în primele zile de viață, la nou-născuții cu un grad avansat de prematuritate, reducerea raportului lactat/piruvat spre valori cît mai fiziologice se poate realiza prin administrarea glucozei, în doză de 0,50 g/kilocorp, repetată la intervale de 2—$2^1/_2$ ore.

c) *Microanalizele Astrup:* pH normal la fătul la termen este cuprins între 7,20 și 7,45. Veistbrot (cit. de Cl. Martin) a constatat în sîngele din artera ombilicală un pH mediu de 7,25 și o presiune parțială a bioxidului de carbon cuprinsă între 50 și 60 mmHg. Acidoza este mixtă, așa cum au arătat foarte mulți cercetători. Excesul de baze (E.B.) în artera ombilicală este cuprins între —4,7 și —13,7, iar în vena ombilicală între —2,3 și —10,1. La nou-născutul la termen fără semne de suferință, Kunzel și colab. au găsit la 15 min. după naștere valori medii în jur de 7,225 pentru pH, 18,44 mEq/l pentru bicarbonatul standard, —7,90 mEq/l pentru E.B., iar la două zile pH ajunge la 7,42, E.B. la 0,02, pCO_2 la 34, 9 mmHg.

După Cl. Martin și colab. (vezi tabelul VIII), la nou-născutul sănătos, componenta gazoasă a acidozei se corectează la 15 mi-

nute după naștere, în timp ce componenta metabolică retrocedează la aproximativ 48 de ore. La nou-născutul prematur, componenta metabolică persistă adesea timp de 8—15 zile, iar acidoza este compensată respirator.

Tabelul VIII

Valorile echilibrului acido-bazic urmărite dinamic
(după Cl. Martin și colab.)

Vîrsta în zile	Maturi			Prematuri sub 1 800 g			
	1	2—3	4—7	1	2—3	4—7	7—14
pH±e.s.	7,335± 0,045	7,40± 0,04	7,4±0,08	7,32± 0,045	7,38± 0,045	7,35±0,04	7,37±0,05
pCO_2±e.s.	40±4,5	38±6,5	39±8,5	40±8	33±7,5	37±2,5	41±9
E.B.±e.s.	−4,5±1,8	−1,6±1,4	−1,6±2,3	−5±1,1	−5±1,8	−4,4±2,5	−1,4±2,8

Menționăm că, față de sîngele arterial, în sîngele venos pH este mai mic cu 0,065, pCO_2 este mai mare cu 10 mmHg, iar bicarbonatul este foarte puțin modificat.

II.3.2. ACIDOZA PROPRIU-ZISĂ SAU PATOLOGICĂ

Acidoza nou-născutului survine în următoarele situații: expulzie prelungită, hipertonie uterină, comprimarea cordonului ombilical, placentă *praevia*, eclampsie, anestezie paracervicală (ischemie uterină) etc. Prelungirea expulsiei este cea mai propice pentru instalarea acidozei fetale.

La sfîrșitul expulziei, valoarea parametrilor biologici sanguini, care atestă acidoza patologică fetală, este sub 7,20—7,15 pentru pH, sub —9 mEq/l pentru E.B. și peste 50—60 mmHg pentru pCO_2. Această acidoză are multiple consecințe fiziopatologice imediate asupra organismului nou-născutului. La nivelul aparatului respirator, se constată creșterea frecvenței respiratorii încă de la un pH de 7,20, datorită excitațiilor centrului respirator și glomusului chimioreceptor aortic și carotidian. În faza mai tardivă, cînd acidoza este intensă, survine deprimarea centrului respirator și chiar stopul respirator. Cianoza, expresie a tulburărilor de difuziune alveolocapilară, care la început este discretă, devine apoi tot mai intensă. La baza tulburărilor de difuziune stă, în

Scanned with OKEN Scanner

prima fază — faza funcțională — hipoperfuzia plămînului, determinată de vasoconstricția din cadrul circulației centralizate. Rezistența vasculară pulmonară crescută de vasoconstricție determină sporirea presiunii din mica circulație și încărcarea cordului drept. Nivelul crescut al pCO_2 are acțiune toxică la nivelul peretelui alveolocapilar. Această acțiune este mai intensă decît cea indusă de hipoxie și se pare că joacă un rol deosebit de important în formarea membranelor hialine.

La nivelul aparatului cardiovascular, acidoza determină o tahicardie, urmată apoi de bradicardie și stop cardiac — cînd acidoza este intensă. La un pH de 7,10, capacitatea de contracție a miocardului este scăzută. Anomaliile electrocardiografice care se constată sînt legate de hiperkaliemie, iar kaliemia crește cu 0,63 mEq/l pentru o scădere a pH cu 0,10. Pe măsură ce acidoza progresează, scade răspunsul cordului și al vaselor la aminele presoare, se instalează paralizia centrului vasomotor și survine hiperpermeabilitatea vasculară, cu microhemoragii prin diapedeză și fuga lichidelor în spațiile interstițiale. În acest context, scade debitul cardiac, scade tensiunea arterială și se instalează șocul circulator, prin alterarea repartizării lichidelor între sectoarele hidrice ale organismului. Cînd pH coboară la 7 și sub această cifră, tegumentele devin marmorate și au tentă violacee.

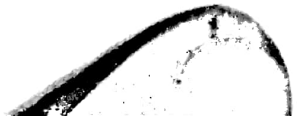
Funcțiile rinichiului sînt intens alterate de hipoperfuzia sanguină. Astfel, scade — pînă la suprimare — eliminarea valențelor acide, ca și diureza.

Simptoamele de suferință cerebrală se manifestă prin somnolență, hipotonie, hiporeflectivitate și comă, cînd pH coboară la 7, respectiv la 6,9.

La nivel celular, acidoza scade capacitatea hemoglobinei de a transporta oxigenul spre țesuturi, inactivează enzimele pH-dependente ale glicolizei anaerobe și scade sinteza compușilor macroergici, cu alterarea consecutivă a pompelor ionice. Transmineralizarea compensatorie, cu exodul potasiului din celule (hiperkaliemie) în schimbul ionilor de natriu și hidrogen (hipernatremie și acidoză celulară) este urmată de intumescență celulară și alterarea repartiției apei între celule și spațiile pericelulare.

II.3.3. SOLUȚIILE TAMPON

Se apreciază că, în ultimul timp, prin utilizarea soluțiilor tampon (bicarbonatul de natriu și THAM) în asfixia neonatală și în suferința respiratorie, mortalitatea prematurilor a scăzut cu 50%



Scanned with OKEN Scanner

sau chiar mai mult. Soluțiile tampon constituie numai o parte a tratamentului acidozei, într-un context în care esențialul este dealtfel combaterea hipoxiei, prin perfectarea ventilației și a irigației tisulare.

Utilizarea bicarbonatului se bucură de o unanimă apreciere. Indicația majoră a bicarbonatului este acidoza metabolică. Administrarea lui în acidoza respiratorie este contraindicată după unii autori, pe motivul că ar crește presiunea parțială a bioxidului de carbon sanguin ($AH+CO_3HNa \longrightarrow ANa+CO_3H_2$; $CO_3H_2 \longrightarrow CO_2+H_2O$) și nu tamponează acidul carbonic. Keuth susține că administrarea bicarbonatului sporește eliminarea pulmonară a bioxidului de carbon. Dealtfel, acidoza respiratorie atrage după sine la foarte scurt timp și o acidoză metabolică. În insuficiența renală, administrarea bicarbonatului pînă la corecția acidozei poate duce la retenția ionului de Na, cu creșterea sectorului extracelular, hipervolemie, hipertensiune arterială și edem pulmonar sau cerebral. În aceste cazuri, este indicată hemodializa sau dializa peritoneală.

Bicarbonatul se prezintă sub formă de soluție 1,4%, 4,2% sau 8,4%. Un ml din soluția hipertonă 8,4% corespunde la 1 mEq de bicarbonat de sodiu. Administrarea bicarbonatului se impune în asfixia neonatală, cînd bicarbonatul standard plasmatic scade sub 15 mEq/l, iar excesul de baze sub 10. În urgențe sau în acidozele intuite clinic, se poate administra, înaintea datelor de laborator, o doză inițială de 5—10 ml de bicarbonat din soluția 8,4% și 10 ml ser glucozat 10%. În continuare, corectarea acidozei se face conform criteriilor de laborator. După Hutchinson, cantitatea de bicarbonat în mEq rezultă din formula:

$$\text{mEq bicarbonat} = \text{Excesul de baze} \times \text{greutatea corporală în kg} \times 0{,}5$$

Din doza astfel calculată se administrează 1/3, dacă pH sanguin este cuprins între 7,30 și 7,20 sau 1/2, dacă pH este mai mic de 7,20. Este recomandabil ca administrarea să se facă în perfuzie endovenoasă lentă, de 10—30 min. sau chiar de 1—2 ore. La nounăscuții cu un grad accentuat de prematuritate, cu sindrom cardiopulmonar în cadrul bolii membranelor hialine sau a stărilor postasfixice, scurtarea timpului de administrare, ca și administrarea soluției hipertone atrage după sine agravarea stării clinice, cu criză brutală de cianoză și uneori hemoptizie. În continuare, după 15—30 min. se repetă examinările de laborator. Se suprimă soluțiile alcaline, în cazul în care pH a atins valoarea de 7,33—7,35. În cazul în care pH s-a corectat conform așteptărilor și su-

Scanned with OKEN Scanner

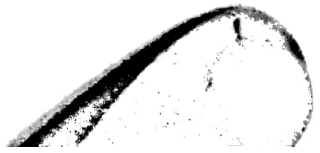
ferința acidogenă este moderată, restul bicarbonatului se administrează pînă la 24 ore, sub controlul a două determinări de laborator. Dacă acidoza continuă să fie intensă, se recalculează doza și se administrează din nou 1/2 din doza calculată, urmînd apoi să se facă corecția în raport cu datele paraclinice controlate din 2 în 2 ore.

Între accidentele metabolice ale terapiei cu bicarbonat, se va avea în vedere alcaloza prin supracorecție, hipokalemia postacidotică și tetania hipocalcemică.

Ca o remarcă, este bine să se știe că ionul bicarbonic, ca și ionul de hidrogen, traversează mai greu bariera hemomeningee, ceea ce se reflectă clinic prin regresia mai lentă a simptoamelor neurologice decît a celor cardiace și respiratorii.

THAM (trihidroximetilaminometan) este indicat în acidoza respiratorie. Dar eficiența acestuia este redusă și de scurtă durată, deoarece cantitatea de bioxid de carbon pe care organismul o produce în unitatea de timp este extrem de mare, în raport cu capacitatea THAM de a neutraliza valențele acide. Se apreciază la adult că, în timp de o oră, se produc 3 000 mM de CO_2, care pot fi neutralizați numai cu 3 l THAM, cantitate imposibil de administrat într-un timp așa de scurt. Deci numai ventilația artificială poate îndepărta această mare cantitate de valențe acide legată de acidul carbonic. Ventilația artificială se impune în general la o pCO_2 de 80 mmHg. Avantajul discutabil al THAM față de bicarbonat constă în faptul că molecula sa pătrunde în celulă, unde fixează hidrogen ioni și nu crește presiunea parțială a bioxidului de carbon din sînge. THAM fixează pe gruparea sa amino un ion de hidrogen și devine ionizat, formă sub care se elimină destul de rapid în urină ($R—NH_2+H^+ \longrightarrow R—NH_3^+$).

Între inconvenientele acestui tampon, se întîlnește depresiunea respiratorie — prin acțiune directă asupra centrului respirator, sau indirectă, prin transformarea acidului carbonic în bicarbonat ($THAM+CO_3H_2 \longrightarrow CO_3H^- + THAMH^+$) —, hipoglicemia, leziunea peretelui venos și chiar necroza hepatică, cînd substanța ajunge în ramura hepatică a venei ombilicale în concentrație mai mare de 6,7%. Ca doză inițială, în condiții de urgență, THAM se poate administra 2 ml din soluția 40%+10 ml ser glucozat 10%. Cînd pH este între 7,30 și 7,20, se administrează 150 mg THAM/kilocorp sau 300 mg/kilocorp cînd pH este mai mic de 7,20. Doza se poate repeta la nevoie după un interval de 4 ore, dacă pH continuă să scadă, fără a depăși însă cantitatea de 1 g/kilocorp/zi. Soluția de THAM se administrează în perfuzie endovenoasă, cu



ser glucozat 10%. Doza de THAM se calculează după formula lui Nahas: cm THAM soluție 0,3 molară=deficit de baze×greutatea corporală.

II.4. LEZIUNILE TRAUMATICE ALE FĂTULUI ÎN TIMPUL NAȘTERII

II.4.1. HEMORAGIA CEREBRALĂ

Hemoragia cerebrală apare în cadrul traumatismului obstetrical major și are patogenie mecanică, hipoxică sau combinată. Hemoragia cerebrală de natură traumatică este produsă de rupturi ale cortului și vaselor meningiene și cerebrale. Travaliul distocic, abuzul de ocitocice și nașterea precipitată pot realiza mișcări anormale de basculare ale osului frontal, care tracționează coasa creierului, cortul cerebelos și determină ruptura sinusului venos și a venelor cerebrale și meningiene. Hemoragia subdurală se localizează cel mai adesea deasupra lobului frontal și se întîlnește mai frecvent la nou-născutul matur decît la prematur.

Hemoragiile difuze, localizate în masa creierului sau sub formă de peteșii în meninge, se datoresc îndeosebi hipoxiei și acidozei.

Simptomatologie. Cel mai adesea, hemoragia cerebrală se manifestă de la naștere, prin starea de „moarte aparentă" a nou-născutului, care își revine foarte greu după măsurile de resuscitare aplicate precoce.

Mult mai rar, simptoamele de suferință cerebrală se instalează după momentul nașterii și se datoresc edemului cerebral și tulburărilor de coagulare în curs de dezvoltare după agresiunea asfixică.

Hemoragia meningocerebrală de natură hipoxică sau traumatică afectează în mod variabil centrii nervoși ai respirației, circulației și pe cei senzoriali.

Manifestările respiratorii nu sînt patognomonice. Respirația poate fi neregulată, cu perioade de apnee și cianoză, iar uneori respirația este superficială și însoțită de geamăt expirator.

Manifestări neurologice. Reflexul suptului și deglutiției pot lipsi. Reflexele arhaice sînt abolite sau foarte discret schițate. Uneori, nou-născutul este în stare de somnolență sau letargie, iar alteori prezintă perioade de agitație, cu țipăt ascuțit. Se poate remarca adeseori un facies cerebral, cu ochi mari deschiși, privirea pier-

Scanned with OKEN Scanner

dută, fixă, plafonare, anizocorie sau pupile fixe și frunte încreţită. Uneori apare paralizia facială.

Anomaliile tonusului muscular se manifestă prin: atonie, hipertonie și uneori redoarea cefei. Adesea apar și secuse musculare la nivelul feţei și mai rar convulsii tonice, tonicoclonice, localizate sau generalizate.

Tulburări cardiocirculatorii. Zgomotele cardiace pot fi mai slab bătute sau aritmice. În cazurile grave se semnalează stare de șoc, cu alternanţe de paloare cu cianoză, extremităţi reci și hipotermie rezistentă la tratament.

Localizarea leziunilor cerebrale nu se poate face ca la adult, din cauza imaturităţii sistemului nervos central.

Hemoragia supratentorială, localizată pe convexitatea creierului, poate fi suspectată cînd:

— fontanela mare bombează;

— apar secuse musculare la nivelul feţei sau convulsii mai extinse;

— se observă facies cerebral;

— nou-născutul are un plîns cu caracter de ţipăt;

— prezintă tulburări de respiraţie, care survin numai în cazul în care tensiunea intracraniană este mare.

Tabloul clinic al hemoragiei subdurale cu localizare deasupra lobului frontal se manifestă prin simptome de iritaţie cerebrală și o evoluţie de lungă durată. În cazurile acute, apare bombarea fontanelei, convulsii și adesea hemoragii retiniene.

Hemoragia infratentorială se exteriorizează clinic mai ales prin:

— somnolenţă, letargie;

— alterarea respiraţiei;

— bombarea fontanelei mai rar întîlnită.

Arteriografia și trepanopuncţia pot aduce unele servicii pentru localizarea hemoragiei, dar sînt contraindicate la nou-născuţii prematuri. Puncţia lombară este fără valoare diagnostică cînd hemoragia este deasupra cortului cerebelos sau cînd sînt prezente unele cloazonări. Cînd focarul hemoragic comunică cu spaţiile lichidiene, lichidul cefalorahidian poate fi roșu sau, după centrifugare, supernatantul este xantocromic. La examenul citologic al lichidului cefalorahidian, numărul hematiilor este între 20 000 și 50 000 mm^3, leucocitele între 20 și 400/mm^3 și biochimic se constată o hiperalbuminoză: 0,50—2 g‰.

Examenul radiologic poate evidenţia prezenţa unor fisuri osoase.

Diagnosticul diferenţial. Se face cu traumatismul obstetrical

Scanned with OKEN Scanner

minor (starea pe care o prezintă nou-născuții cu suferință cronică prenatală), crizele convulsive metabolice, cardiopatia congenitală, pneumopatia și meningita congenitală și cu orice stare agonică sau stare convulsivă terminală.

Pentru *traumatismul obstetrical minor* pledează:

— partograma patologică, travaliu peste 15 ore, expulzia peste 45 minute sau prea rapidă, contracțiile uterine anormale și alterări ale bătăilor cordului fetal;

— modificări plastice mai pronunțate ale craniului fetal: încălecarea suturilor, bosă serosanguinolentă pronunțată, cefalhematom, sufuziuni sanguine la nivelul globilor oculari și la nivelul pielii care acoperă partea prezentată a fătului;

— faciesul mai anxios, cu ochii protruzionați, starea generală puțin alterată, reflexele arhaice incomplete sau exagerate, cu stare de iritabilitate (hiperestezie, hipertonie musculară, tremurături ale extremităților).

Caracteristic pentru forma minoră a traumatismului obstetrical este evoluția bună de la o oră la alta, cu normalizarea în cîteva ore sau cel mult 1—2 zile a stării generale, a tonusului muscular și a reflexelor arhaice ale copilului.

Pe plan morfologic, simptomatologia traumatismului obstetrical minor ar putea corespunde hiperemiei și edemului cerebral, iar pe plan biologic unei acidoze metabolice sau mixte de intensitate moderată.

În general, pentru suferința cerebrală severă avînd ca substrat morfologic necroza celulară și hemoragia cerebrală, pledează depresiunea clinică (hipotonia generalizată, hiporeflectivitatea, torpoare, comă), convulsiile, crizele de apnee, traseul EEG plat sau paroxistic și persistența după vîrsta de 7—10 zile a tulburărilor de tonus muscular, a reflexelor arhaice alterate, a tulburărilor de conștiință și de deglutiție.

O stare clinică asemănătoare traumatismului obstetrical, în ceea ce privește afectarea stării generale a nou-născutului, în contextul unei nașteri cu partogramă fiziologică, fără simptoame mecanice de compresiune, se poate întîlni la un nou-născut cu suferință prenatală hipoxică, infecțioasă, malformativă sau la imaturi. E vorba de copii cu fond biologic deficitar, pentru care nașterea fiziologică constituie o probă de suprasolicitare biologică.

Profilaxie. O bună profilaxie constă în urmărirea atentă și dirijarea corectă a nașterii. În acest context, se vor avea în vedere:

— durata travaliului să nu depășească 15 ore;

— să se calmeze contracțiile uterine subintrante;

Scanned with OKEN Scanner

— În cazurile de cezariană, anestezia va fi puțin profundă și asociată cu oxigenoterapie. Se va evita administrarea opiaceelor, iar analgezicele se vor administra cu cel puțin 2 ore înainte de naștere. Barbituricele în doză mare pot fi nocive pentru produsul de concepție.

— În travaliile laborioase și prelungite, este recomandată administrarea de glucoză și alcaline.

La naşterea prematură, se va evita administrarea medicației ocitocice, deoarece aceasta provoacă contracții uterine subintrante. La fel, este contraindicată ruperea membranelor amniotice înaintea dilatării complete a colului uterin. Se vor administra gravidei oxigen și glucoză și se va încerca scurtarea expulziei prin episiotomie și infiltrarea cu novocaină a nervilor uterini înalți.

Tratament. La nevoie, nou-născutul va fi reanimat. Va fi ținut în repaus, evitîndu-se orice mișcare inutilă. În pat sau în incubator, va fi așezat în decubit lateral, cu capul mai sus. Convulsiile sau starea de agitație se vor combate cu Fenobarbital, Seduxen. Ca hemostatice, se va administra Fitomenadion 1 mg/kilocorp/zi, intramuscular sau intravenos, timp de 2 zile consecutiv. Se vor mai administra vitamina C, Rutosid (40 mg). În caz de anemie exprimată, se vor administra 10 ml sînge/kilocorp în perfuzie.

Ca măsură antișoc, se va administra ser glucozat 5%, cu ser fiziologic în proporție de 6 : 1, 50—100 ml/kilocorp/zi, în perfuzie lentă și eventual 10—20 mg glucocorticoizi.

Traumatismul obstetrical fetal se consideră o stare patologică evolutivă, deoarece generează o serie de tulburări, cum este coagulopatia, boala membranelor hialine, icterul de resorbție etc.

În ceea ce privește decompresia în cazul hemoragiei cerebrale, unii autori sînt de acord cu puncția lombară după 3—4 zile, iar alții îi impută acesteia accentuarea hemoragiei. Profilaxia infecției beneficiază de antibiotice.

În ceea ce privește tratamentul neurochirurgical, acesta se poate aplica numai cînd colecția este bine delimitată subdural sau intracerebral.

După externarea din secția de nou-născuți, orice copil cu suferință fetală va fi dispensarizat de către serviciul de neurologie infantilă din policlinica de care aparține.

Evoluție. Moartea nou-născutului cu hemoragie cerebrală poate surveni prin tulburări de respirație și colaps cardiovascular. Alteori, cazul poate evolua spre vindecare sau sechele. Frecvența sechelelor se cifrează la aproximativ 10% din totalul nou-născuților cu suferință fetală intranatală. Între sechelele neurologice, amintim întîrzierea psihică, epilepsia, hemiplegia, hidrocefalia.

Scanned with OKEN Scanner

II.4.2. CEFALHEMATOMUL

Cefalhematomul este consecința unei hemoragii subperiostale, îndeosebi la nivelul oaselor parietale. Cefalhematomul apare ca o formațiune tumorală bine delimitată, elastică și fluctuentă, care nu depășește suturile și se formează în primele ore sau zile după naștere. Apare în contextul traumatismului obstetrical, prin comprimarea părții prezentate a craniului fetal în timpul nașterii și lezarea periostului. Cefalhematomul dispare după săptămîni sau luni de zile. Incidența cefalhematomului este între 3 și 5%. De menționat că cefalhematomul nu se puncționează, din cauza pericolului de infecție. În cazul în care cefalhematomul se asociază cu alte simptoame hemoragice, se fac explorări în sensul unei diateze hemoragice. Efectuarea unei radiografii a cutiei craniene poate depista o fractură sau un cefalhematom intern, extradural, asociate cefalhematomului.

II.4.3. BOSA SEROSANGUINĂ

Este o infiltrație serohemoragică a părții prezentate a fătului. Spre deosebire de cefalhematom, bosa sarosanguină depășește suturile și se resoarbe în 1—2 zile după naștere. Pielea păroasă a capului care acoperă bosa prezintă adesea și sufuziuni sanguine. Capul succedaneu, ca și bosa serosanguină, cînd depășesc anumite limite de intensitate — în contextul unui travaliu patologic, a unui scor Apgar mai scăzut și a unei simptomatologii neurologice (hiperestezie, hiporeflectivitate, geamăt, tulburări ale ritmului respirator) exprimă un traumatism obstetrical.

II.4.4. ÎNFUNDĂRILE CRANIENE

Înfundările craniene pot fi induse de manevre brutale în timpul extracției capului, de aplicarea forcepsului sau de presiunea promontorului pe craniul fetal. Înfundările se localizează cel mai adesea la nivelul oaselor parietale și osului frontal. Înfundarea craniană poate fi însoțită de leziuni cerebromeningeene.

Diagnosticul se face palpîndu-se marginea osoasă a înfundării sau efectuîndu-se o radiografie craniană.

Tratamentul constă în reducerea înfundării după procedeul chirurgical Vicarelli, care ridică porțiunea înfundată cu ajutorul unui tirbușon.

Se va avea grijă ca intervenția chirurgicală să fie executată în condiții de asepsie și să fie însoțită de profilaxia infecției cu antibiotice și a hemoragiilor cu vitamina K.

Scanned with OKEN Scanner

II.4.5. FRACTURI ALE SCHELETULUI

Cea mai frecventă fractură scheletală pare a fi fractura de claviculă. Fractura claviculei şi a humerusului survine cel mai adesea în prezentaţia craniană însoţită de o distocie a umerilor. Mai poate surveni de asemenea cînd braţul rămîne în urmă, asemănător unei atele, pe lîngă craniu, în cazul prezentaţiei pelviene. Fracturile sînt cel mai adesea incomplete, „în lemn verde". Fractura claviculei se recunoaşte după poziţia braţului, care este căzut pe lîngă trunchi şi nu schiţează reflexul Moro, iar la palpare se percep crepitaţii la nivelul capetelor fracturate.

Femurul se fracturează în prezentaţia pelviană, iar vindecarea este de obicei uşoară.

Tratamentul fracturii de claviculă constă din imobilizarea braţului la trunchi, cu ajutorul unui bandaj trecut peste umeri „în 8", încrucişat la spate peste un tampon de vată pus între omoplaţi (Vereanu). Imobilizarea se menţine aproximativ 10—14 zile.

Fractura humerusului se reduce şi se imobilizează în atele. În caz de paralizie radială, care se asociază fracturii braţului, se constată impotenţă funcţională a degetelor.

II.4.6. PARALIZIA FACIALĂ

Paralizia facială survine în urma compresiei cu lingura forcepsului a trunchiului nervos la ieşirea sa din gaura stilomastoidiană. Alteori apare şi după o naştere normală. Paralizia facială se manifestă la scurt timp după naştere, prin asimetria feţei, devierea gurii spre partea sănătoasă, în timpul plînsului, adesea de partea atinsă ochiul fiind deschis şi lăcrimînd. De obicei, paralizia facială se vindecă spontan în 1—3 săptămîni, iar în caz contrar se face vitaminoterapie şi electroterapie.

II.4.7. PARALIZIA PLEXULUI BRAHIAL

Paralizia de plex brahial, superior, denumită şi Duchenne Erb sau *radiculară superioară,* este consecinţa unei naşteri distocice. Leziunea rezultă prin întinderea sau ruperea rădăcinii superioare a plexului brahial, cu ocazia unei tracţiuni în lateroflexie a gîtului pentru degajarea umerilor sau extinderea braţelor rămase în urmă pe lîngă craniul fetal, în naşterea pelviană. Ca simptomatologie, braţul este căzut de-a lungul corpului, în rotaţie internă şi cu antebraţul în pronaţie, datorită paraliziei muşchilor deltoid, subspinos şi flexorului comun al antebraţului, în timp ce motilitatea degetelor este păstrată.

Scanned with OKEN Scanner

Paralizia radiculară inferioară atinge şi musculatura mîinii şi uneori atinge fibrele iridodilatatoare ale ochiului (sindromul Cl. B. Horner). Evoluţia este în general bună, retrocedînd în cîteva săptămîni. Uneori, cu tot tratamentul, paralizia radiculară inferioară nu se vindecă, ajungîndu-se la atrofii musculare şi impotenţă funcţională accentuată.

Tratament. Tratamentul trebuie făcut timp îndelungat şi trebuie început devreme. Este discutabilă eficienţa terapeutică a electroterapiei şi kineziterapiei. Imediat după naştere, braţul se va fixa o perioadă de timp cu ajutorul unei atele în poziţie de salut militar, cu mîna în supinaţie. Mai tîrziu, după cîteva luni, dacă paralizia nu cedează se va face neuropexie sau operaţii de redresare, capsulotomie, osteotomie umerală şi derotare, transplantare musculară.

BIBLIOGRAFIE

1. **Alessandrescu D., Teodoru C. G., Dumitru I., Mihail A.** — Factorii intranatali ai suferinţei fetale, comunicare la al VII-lea Congres naţional de obstetrică, Bucureşti, 1973, 36.
2. **Alessandrescu D., Rusu O., Bulat Emilia** şi colab. — Adaptarea nou-născutului cu suferinţă fetală, comunicare la al VII-lea Congres naţional de obstetrică, Bucureşti, 1973, p. 49.
3. **Assali N. S.** — Biology of gestation, vol. al II-lea, Academic Press, New York, Londra, 1968, p. 147.
4. **Broyer M.** — Urgences en Pédiatrie (sub red. Marcel Lelong, J. Aicardi), 1969, p. 77—96.
5. **Butnariu J.** — Tulburările hidroelectrolitice şi acido-bazice la copil, Curs pentru învăţămîntul postuniversitar de pediatrie, vol. I, 1974.
6. **Ciampolini M., Franchini F.** — Ann. Pédiat., 1966, 207, 6, 335—344.
7. **Dubois B.** — Med. infant., 1970, 77, 7, 589.
8. **Drage J. S., Berendes H.** — Pediat. Clin. N. Amer., 1966, 13, 635—643.
9. **Eastman and Helman** — Williams obstetrics, ed. a XIII-a, New York, 1966, p. 986—1 001.
10. **Farriaux J. P.** — Med. infant., 1970, 77, 549—563.
11. **Fournet J. P., Cloup M., Allaneau C.** — Med. infant., 1971, 1, 101—110.
12. **Fournet J. P., Cloup M., Lebont H.** — Med. infant., 1972, 1, 79—100.
13. **Gavrilescu C.** — Factorii prenatali ai suferinţei fetale, Comunicare la al VII-lea Congres de obstetrică, Bucureşti, 1974, p. 21.
14. **Greven S. N., Criscuolo D., Holcomb T.** — Pediatrics, 1966, 37, 2, 278—283.
15. **Huault G.** — Rev. pédiat., 1971, 6, 377—385.
16. **Herzovi F.** — Reanimarea nou-născutului şi sugarului, Ed. Dacia, Cluj, 1974. 20, 32.
17. **James L. S.** — Acta paediat., 1960, 49, 122, 17—30.
18. **Kunzel W., Denning H. H., Caffier H., Wulf H.** — Z. Geburtsh. Gynäk. 1969, 170, 3, 231—242.
19. **Lampé László** — Intenziv Szülőszoba, Budapesta, 1973, 297.

Scanned with OKEN Scanner

20. **Lupea I., Costea V.** — Suferința fetală în disgravidia tardivă cu hipertensiune, Comunicare la al VI-lea Congres național de obstetrică, București, 1969.
21. **Lautner H., Kaiser D., Werner E.** — Mschr. Kinderheilk., 1968, **116**, 6, 257—259.
22. **Lupea I.** — Interrelații glucido-lipidice la nou-născut, teză de doctorat, I.M.F. Cluj, 1971.
23. **Martial Dumont** — Obstétrique, ed. a IV-a, 1971, 337—371.
24. **Maillord E.** — Med. infant., 1970, 77, 567—573.
25. **Martin Cl., Bildstein G.** — Sem. Hôp. Paris, 1967, 50, 68, 3 174—3 177
26. **Martin Cl., Bildstein G.** — Sem. Hôp. Paris, 1967, 50, 68, 3 168—3 173.
27. **Prișcu R., Rusu O., Iorgulescu Mariana, Deciu Liliana** — Evoluția tardivă a copilului cu suferință fetală, Comunicare la al VII-lea Congres național de obstetrică, București, 1974, p. 66.
28. **Ricard Cl., D'Esposito** — Sandrorama, 1973, 33, 4—8.
29. **Răină N. C. R.** — Pediatrics, 1963, 32, 6, 1 025—1 032.
30. **Salha S., Adamsons K., Stanley L. J.** — Pediatrics, 1966, 37, 6, 942—953.
31. **Silvaine Kocher** — Gaz. méd. de France, 1968, 3, 523—528.
32. **Toivanen P., Dhal M., Toivanen A.** — Acta pediat. scand., 1963, 52, 6, 564—568.
33. **Varangot J., Cote M., Claudinel A.** — Progrès en obstétrique, Ed. médicales, Flammarion, Paris, 1970, p. 225—241.

II.5. BOLI ALE APARATULUI RESPIRATOR

II.5.1. INSUFICIENȚA RESPIRATORIE TRANZITORIE A NOU-NĂSCUTULUI

Insuficiența respiratorie tranzitorie a nou-născutului a fost descrisă în anul 1966, de Avery și colab. sub denumirea de „tahipneea tranzitorie a nou-născutului". Este o entitate clinico-radiologică destul de frecvent întîlnită și care are o evoluție benignă.

Etiopatogenie. Cunoștințele privind etiopatogenia insuficienței respiratorii, tranzitorii a nou-născutului se află în stadiul ipotezelor. Avery consideră că la baza sindromului stă perturbarea mecanismelor fiziologice de evacuare a lichidului pulmonar fetal în timpul nașterii și în primele minute după naștere. În viața intrauterină, căile bronhoalveolare sînt umplute cu acest lichid secretat de epiteliul alveolar al fătului și care are particularități fizice și biochimice distincte de ale lichidului amniotic. În timpul nașterii, aproximativ o treime din lichidul pulmonar fetal se elimină pe cale bucală, în urma comprimării toracelui de către filiera pelvigenitală. Restul lichidului trece, în primele minute după naștere, din alveole spre spațiile interstițiale ale plămînului, de unde este drenat prin căile limfatice.

Se discută dacă excesul de lichid din alveole, interstițiul perivascular și pleure este secretat alveolar sau este un transsudat plasmatic de edem pulmonar. Probabil mecanismele patogenetice

Scanned with OKEN Scanner

sînt combinate, avînd în vedere că adesea operația cezariană — care crește incidența insuficienței respiratorii — asociază grade variabile de hipoxie fetală.

Sindromul de insuficiență respiratorie tranzitorie afectează prematurii cu vîrstă gestațională între 34 și 38 de săptămîni și, într-o proporție considerabilă, și nou-născuții la termen. În cazul nou-născuților cu prematuritate accentuată, cu fond biologic deficitar, circumstanțele patologice din insuficiența respiratorie tranzitorie conduc la instalarea insuficienței respiratorii idiopatice.

Diagnostic clinic. Sindromul de detresă respiratorie tranzitorie (tahipnee tranzitorie Avery) survine la copiii născuți prin cezariană sau cu asfixie fetală și debutează la naștere prin dispnee cu polipnee, geamăt expirator, cianoză moderată, care cedează ușor la oxigen. De asemenea, nou-născuții respectivi prezintă un discret tiraj al părților moi ale toracelui. Polipneea, care depășește 60 respirații/min, este o reacție compensatorie a organismului față de schimburile gazoase deficitare, ca urmare a scăderii complianței plămînului prin infiltrația hidrică.

Geamătul expirator sau expirul prelungit, datorat prezenței spasmului glotic, menține o presiune intraalveolară crescută, pentru perfectarea schimburilor gazoase și accelerarea resorbției lichidului alveolar. Tirajul este determinat de rezistența statică mărită a plămînului față de expansiunea respiratorie.

Diagnostic radiologic. Hipotransparența generală sau uneori numai la nivelul lobilor superiori ai plămînilor, reflectă persistența lichidului alveolar. Opacitatea liniară sau opacitățile arciforme care converg spre hiluri evidențiază infiltrate lichidiene interstițiale perivasculare. Dacă retenția de lichid este mare, acesta este drenat spre pleură, conturînd pe imaginea radiografică linii scizurale.

Diagnosticul diferențial se face cu insuficiența respiratorie idiopatică, forma clinică ușoară, cu aspirația de lichid amniotic și cu pneumopatia infecțioasă congenitală. Adesea numai evoluția tranșează diagnosticul diferențial cu boala membranelor hialine, deoarece și în cazul acesteia se pot constata imagini radiografice pulmonare asemănătoare insuficienței respiratorii tranzitorii. Boala membranelor hialine are caracter progresiv pînă la 3—4 zile, în timp ce insuficiența respiratorie tranzitorie retrocedează după primele ore de la debut. În cazul aspirației masive de lichid amniotic, diagnosticul diferențial cu insuficiența respiratorie tranzitorie este ușor de făcut. Pneumopatia precoce neonatală este exclusă de absența circumstanțelor infectante, examinările bacteriologice și hematologice.

Scanned with OKEN Scanner

Evoluţia. Sindromul respirator retrocedează începînd de la cîteva ore după naştere la 1—4 zile, în timp ce radiologic, liniile scizurale şi îngroşarea spaţiilor perivasculare pot persista chiar pînă la 10 zile. pO_2 şi pCO_2 din sînge se normalizează în primele 24 de ore.

Ca tratament, oxigenoterapia este suficientă.

BIBLIOGRAFIE

1. **Avery M. E., Gatewood O. B., Brumley G.** — Amer. J. Dis. Child., 1966, III, 380
2. **Bomsce F., Couchard M.** — Ann. Radiol., 1972, 15, 167.
3. **Dehan M.** — Presse méd., 1973, 16, 1 053.
4. **Grislain J. R., Berranger P., Mainard R., Brelet G.** — Med. infant., 1967, 2, 99.
5. **Taylor P. M., Allen A. C., Stinson D. A.** — Pediat. Clin. N. Amer., 1971, 18, 975.

II.5.2. BOALA MEMBRANELOR HIALINE (IDIOPATIC RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME. INSUFICIENŢA RESPIRATORIE IDIOPATICĂ)

Este o formă gravă de insuficienţă respiratorie caracteristică perioadei neonatale precoce şi totodată principala cauză de morbiditate şi mortalitate. Aproximativ 10% sau mai mult din totalul prematurilor fac boala membranelor hialine (8), dintre aceştia 90% fiind prematuri de gradul III şi gradul II.

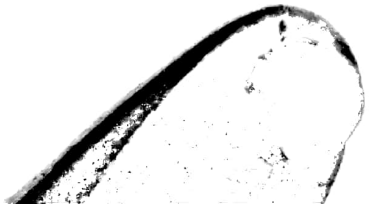
Nou-născuţii la termen se îmbolnăvesc în proporţie mai mică (0,5%), cu excepţia acelora care provin din mame diabetice şi a celor extraşi prin operaţie cezariană (5%).

Dintre cei care prezintă această afecţiune şi rămîn netrataţi, mor 70%, iar din cei trataţi — 25%.

Printre cauzele de deces din perioada neonatală precoce, boala membranelor hialine are o frecvenţă de 28% (14, 18).

Anatomie patologică. Examenul macroscopic al plămînilor nu este caracteristic pentru boala membranelor hialine. Plămînii au consistenţa ficatului şi sînt de culoare roşie-violacee, iar pleura este lucioasă şi adesea prezintă peteşii.

Cu ajutorul examenului microscopic se pun în evidenţă elementele patognomonice şi anume membranele hialine. Acestea sînt substanţe omogene, PAS-pozitive, cu afinitate pentru eozină — care tapetează bronşiola respiratorie, canalul alveolar şi alveolele expansionate.



Scanned with OKEN Scanner

În structura membranelor hialine se găsește fibrină, celule epiteliale degenerate și elemente sanguine. În zonele în care epiteliul alveolar este intact nu există membrane hialine, deoarece formarea acestora este asociată cu necroza epiteliilor. În general, alveolele cu membrane hialine înconjură zone alveolare colabate, cu epiteliul intact și fără membrane.

La microscopul electronic, granulațiile lamelare Maklin din pneumocitele de tip II sînt absente. La examenul biochimic, substanțele osmiofile sînt cantitativ reduse.

Etiopatogenie. Etiologia bolii nu este cunoscută, fapt demonstrat și de denumirea ei. Înțelegerea — încă incompletă — a patogeniei acestei boli se bazează pe autopsia plămînilor, datele anamnestice și cîțiva parametri din bilanțul coagulării și fibrinolizei.

La autopsie, s-a constatat că plămînii manifestă o rezistență crescută la umflarea cu aer și apoi o accentuată tendință de colabare. Această alterare a mecanicii pulmonare este pusă pe seama unei anomalii a tensiunii superficiale de la nivelul alveolelor (2, 35, 40). Factorul activ de menținere a tensiunii superficiale este o substanță incomplet definită, compusă din fosfolipide, îndeosebi lecitină și mai puțin sfingomielină, în asociere cu unele proteine și mucopolizaharide. Această substanță sintetizată în citozomii celulelor epiteliului alveolar (pneumocitele granulare), se excretă în alveolă și formează un strat subțire (100 Å—0,5 μ) și continuu la nivelul endoalveolelor. În condiții fiziologice, cînd cantitatea și calitatea surfactantului este corespunzătoare, tensiunea superficială de la nivelul interfeței aer alveolar-surfactant se reduce, permițînd o bună expansiune alveolară. Tensiunea superficială acționează ca o forță centripetă, avînd tendința de a reduce suprafața interfeței și prin aceasta și gradul de expansiune alveolară în cazul de mai sus.

În boala membranelor hialine, studiile de microscopie electronică (21) au evidențiat că pneumocitele granulare conțin un număr mic de citozomi. Lipsa imaginilor vacuolare din acești citozomi a fost corelată cu alterarea mecanismelor de excreție (21) și de sinteză a surfactantului.

Unii autori (cit. de 40) admit că o anumită cale de sinteză a lecitinei este imatură și anume transmetilarea fosfatidil-etanolaminei. Alți autori susțin ipoteza inactivării surfactantului în condiții de hipoxie sau scăderea sintezei lui în aceleași condiții.

Indiferent care este mecanismul de reducere a surfactantului, rămîne evidentă legătura strînsă a acestei perturbări cu gradul de prematuritate a nou-născutului.

Scanned with OKEN Scanner

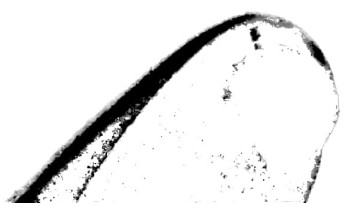
Al doilea factor apreciat de mulţi autori ca un factor important în patogenia bolii membranelor hialine este hipoxia. Hipoxia şi acidoza consecutivă se găsesc aproape constant în antecedentele anamnestice paranatale ale nou-născuţilor cu boala membranelor hialine. Stresul hipoxic declanşează o vasoconstricţie pulmonară, cu hipoperfuzie, care — prin acidoza locală — duce la hiperpermeabilizarea capilarelor, microhemoragii, transsudarea plasmei în alveole şi formarea membranelor hialine din componentele proteice ale sîngelui.

Hipoperfuzia plămînului prin vasoconstricţie postasfixică a fost demonstrată şi experimental la animale. Rolul vasoconstricţiei poate fi sugerat şi de incidenţa sporită a bolii membranelor hialine la nou-născuţii din mame diabetice, care au puternice mase musculare la nivelul arteriolelor. În acelaşi sens, unii autori citează efectele favorabile ale vasodilatatoarelor (Complamin) în boala membranelor hialine (20) (deşi alţii le contestă).

Mikelsaar şi colab. (27) au demonstrat experimental pe cobai că hipercapnia are un rol major în geneza membranelor hialine, prin efectul ei alveolo- şi capilaro-toxic, în timp ce hipoxia determină numai dereglări circulatorii moderate.

Al treilea factor invocat în patogenia bolii membranelor hialine este defectul sistemelor de coagulare şi fibrinoliză. Lieberman şi Karitzky (19, 25) au semnalat niveluri scăzute de plasminogen şi activatori ai plasminogenului la prematurii cu boala membranelor hialine, comparativ cu prematurii sănătoşi. La ultimii au constatat că plasminogenul creşte în primele 48 de ore după naştere, în timp ce la primii dinamica este aceeaşi, dar valorile sînt mai scăzute. Ei apreciază că acest deficit fibrinolitic, în anumite condiţii patologice determinate pune nou-născutul în imposibilitatea de a se apăra de invazia arborelui respirator terminal cu depuneri fibrinoide. Scăderea nivelurilor de plasminogen ar putea fi însă şi consecinţa utilizării lui crescute în astfel de condiţii. Semnificaţia nivelurilor crescute de antiplasmină la nounăscuţii cu boala membranelor hialine nu se cunoaşte încă.

Constatarea unor cazuri de insuficienţă respiratorie fără membrane hialine în alveole, dar cu tablou clinic identic bolii membranelor hialine şi microtrombi diseminaţi în vasele pulmonare *(congestive pulmonary failure)*, a numeroase cazuri de asociere între hemoragiile interne şi boala membranelor hialine (79%) şi între tabloul biologic de coagulare intravasculară diseminată şi variate forme clinice de insuficienţă respiratorie a determinat pe o serie de autori (1, 4, 6) să reflecteze la rolul coagulopatiei de consum în patogenia membranelor hialine.



Scanned with OKEN Scanner

În concluzie, pe baza stadiului actual al cunoștințelor asupra patogeniei bolii membranelor hialine, s-ar putea spune că incidentele perinatale care determină hipoxemie, hipercapnie și alterarea primară a expansiunii alveolare din cauza deficitului de surfactant, condiționează acidoza tisulară locală, urmată deopotrivă de eliberarea factorilor tromboplastinici tisulari, cu coagulare intravasculară diseminată, de lezarea amplificată a microcirculației (hipoxia, acidoza, trombi fibrinoși), cu exod de sînge în alveole, formarea membranelor hialine și inactivarea surfactantului sau scăderea sintezei lui, cu alterarea finală a hematozei și închiderea cercului vicios al hipoxiei.

Robertson și colab. (32) au relevat rolul vitaminei A în geneza bolii membranelor hialine, deoarece au găsit foarte frecvent la cazurile afectate imagini distrofice condrocostale, cu rarefacție trabeculară asemănătoare celei din hipovitaminoza A.

S-a dovedit că aspirația bronșică, insuficiența cardiacă sau hipoproteinemia pot fi factori de agravare sau complicații ai bolii membranelor hialine și nu joacă rol etiologic în determinismul bolii. Practicarea constantă a aspirației gastrice la naștere și administrarea de cardiotonice nu au redus incidența bolii membranelor hialine. O dovadă că insuficiența cardiacă nu intervine în determinismul membranelor hialine ar putea fi faptul că tăierea mai tardivă a cordonului ombilical, care determină o supraîncărcare cu sînge a cordului fetal, scade incidența bolii.

Tablou clinic. Boala membranelor hialine poate debuta de la naștere, dar cel mai adesea survine între a 3-a și a 10-a oră după naștere, după un interval de sănătate aparentă. Cele cîteva ore de sănătate aparentă corespund fazei biochimice a bolii. În acest sens, se apreciază că nivelurile scăzute de lecitină din lichidul amniotic constituie un element de suspiciune prenatală a bolii membranelor hialine și anume cînd indicele lecitină/sfingomielină este mai mic de 2 (17).

Dintre manifestările clinice, cele respiratorii sînt de importanță majoră pentru diagnostic. Lor li se asociază adesea tulburări cardiace, neurologice, hidroelectrolitice și hipotermia.

Manifestările respiratorii se caracterizează prin:

a) Polipnee progresivă, care depășește 60 de respirații pe minut.

b) Dispnee cu retracție toracică. În prima fază a bolii apare o ușoară retracție sternală, xifoidiană și intercostală, în inspirație, cu bombarea moderată a abdomenului. În faza mai avansată a bolii, tirajul menționat se intensifică, în contrast cu abdomenul, care bombează și realizează mișcarea în basculă toracoabdo-

Scanned with OKEN Scanner

minală. Tirajul se datorește rezistenței statice accentuate a plămînului (complianța scăzută) față de expansiunea inspiratorie și se apreciază după scorul Silverman (tabelul IX).

Tabelul IX

Indicele de retracție toracică
(scorul Silverman)

	0	1	2
Mișcarea feței antero-superioare a toracelui în raport cu abdomenul (în faza inspiratorie)	Expansiune bună și sincronă cu expansiunea abdomenului	Retracție sternală moderată și accentuarea expansiunii abdomenului	Retracție sternală intensă și expansiune abdominală intensă
Tiraj intercostal	0	discret	intens
Înfundarea apendicelui xifoid	0	discretă	intensă
Bătăi ale aripioarelor nazale	0	discretă	intensă
Geamăt expirator	0	audibil cu stetoscopul	se aude fără stetoscop

c) În timpul expirului se aude adesea un geamăt, probabil ca expresie a tendinței exagerate a alveolelor la colabare.

d) Cianoza este moderată la început și localizată perioral, apoi se generalizează și devine intensă.

e) Stetacustic, murmurul vezicular este diminuat sau chiar abolit la baze și pe linia medioclaviculară. În inspirațiile profunde se percep crepitații fine alveolare.

Manifestări cardiace. Rezistențele vasculare crescute la nivelul plămînilor, ca urmare a vasoconstricției, cresc presiunea în mica circulație și condiționează insuficiența cardiacă dreaptă, semnalată de tahicardie, zgomote cardiace mai asurzite, ritm de galop, hepatomegalie de stază, creșterea presiunii venoase, cu turgescența jugularelor și a venelor epicraniene. Tensiunea arterială este adesea scăzută.

Manifestări neurologice. Se poate observa o stare de agitație hipoxică, cu hipertonie și hiperexcitabilitate sau invers — hipotonie și hiporeflectivitate, odată cu accentuarea hipoxiei și acidozei. Apariția crizelor de apnee este un semn de prognostic grav, care poate fi indiciul hemoragiei cerebrale sau al unei hipogli-

Scanned with OKEN Scanner

cemii. La fel, bradipneea sub 30 respiraţii/min. constituie un simptom de rău augur.

Tulburări hidroelectrolitice. Se manifestă prin edeme generalizate, mai pronunţate la nivelul membrelor inferioare şi cu tendinţă la sclerem. Edemele declive sînt foarte frecvent întîlnite. Oliguria este manifestă în primele 2—3 zile de boală, pe lîngă un pH de 7,20, iar anuria la un pH de 7.

Hipotermia este constantă.

Examenul radiologic. La peste 90% dintre bolnavi, imaginea radiografică pulmonară este pozitivă încă de la vîrsta de 5 ore (42). Leziunile sînt bilaterale şi simetrice. Uneori, la debutul bolii, elementele radiologice sînt mai pronunţate la nivelul plămînului drept şi constituie semnul unui prognostic mai bun (9). Hipotransparenţa iniţială poate progresa, în cazurile grave, pînă la opacifierea totală a plămînilor, alături de o cardiomegalie pronunţată. Elementul radiologic, caracteristic îl constituie desenul fin reticulogranulat, rezultat din amestecul umbririlor micronodulare, date de alveolele colabate şi transparenţa canalelor alveolare. Arborele bronşic este bine desenat pînă la nivelul bronşiolelor, dînd imaginea unei bronhograme zidite.

Fiziopatologie. În urma leziunilor produse la nivelul plămînilor — care limitează în mod variabil schimburile de gaze prin membrana alveolocapilară — apar o serie de perturbări bioumorale: hipoxemia, acidoza, hipercapnia şi hipotermia.

Hipoxemia este condiţionată de reducerea suprafeţelor de hematoză, în urma colapsului alveolar, a membranelor hialine care tapetează alveolele şi a hipoventilaţiei alveolare, prin scăderea complianţei plămînilor. Complianţa plămînilor este scăzută de prezenţa membranelor hialine, atelectazia alveolară şi microhemoragiile din parenchimul pulmonar. La aceasta se mai adaugă scăderea debitului sanguin din artera pulmonară, şuntajul sanguin dreapta-stînga prin canalul arterial şi mai ales şuntul intrapulmonar, datorit creşterii rezistenţelor vasculare pulmonare.

Hipercapnia sau creşterea pCO_2 din sîngele arterial peste o anumită limită constituie un semn de prognostic rău. Singura cale de rezolvare în astfel de cazuri o constituie utilizarea ventilatoarelor mecanice.

Acidoza este mixtă, respiratorie şi metabolică (hiperlactacidemie). În medie, deficitul de baze este —8. Urmările acidozei constau în creşterea rezistenţei vasculare pulmonare, prin vasoconstricţie, transmineralizarea cu hiperkaliemie, aritmia cardiacă, deprimarea funcţiei miocardului şi a rinichiului, vasodilataţia, cu microsîngerări în organele parenchimatoase şi mai ales în creier,

Scanned with OKEN Scanner

scăderea răspunsului sistemului vascular la catecolamine și colaps caracteristic acidozelor severe, disocierea bilirubinei indirecte de albumina plasmatică transportoare — ceea ce favorizează apariția icterului nuclear și tulburarea probabilă a forțelor tensioactive de la nivelul suprafețelor alveolare.

Hipotermia persistentă indică o formă gravă de boală. Scăderea temperaturii corpului este mult mai accentuată la acei nou-născuți care au prezentat asfixie la naștere. Se știe că, prin vasoconstricție, termogeneză chimică și mecanică (tremurături, frison), se realizează conservarea temperaturii corpului. Dar aceste răspunsuri includ o creștere a consumului de oxigen. Termogeneza chimică este mijlocită de creșterea secreției de norepinefrină și activarea catabolismului acizilor grași din țesutul grăsos brun interscapular. Hipoxia intensă slăbește însă răspunsul termogenetic al nou-născutului. În cazul nou-născuților asfixiați, acest răspuns termogenetic este slab chiar și în prezența unei secreții crescute de norepinefrină.

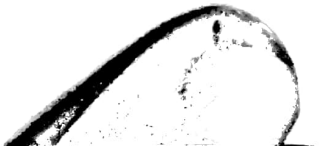
Complicații. În evoluția bolii membranelor hialine pot surveni: insuficiența cardiacă dreaptă, edemul pulmonar și hemoragia pulmonară, hemoragia meningocerebrală, pneumonia infecțioasă, icterul complicat cu encefalopatia bilirubinică și sindromul de insuficiență respiratorie reziduală, care poate dura săptămîni sau luni de zile.

Evoluție și prognostic. În general, se poate afirma că evoluția este cu atît mai gravă cu cît debutul bolii este mai precoce și gradul de prematuritate al nou-născutului este mai mare. Cel mai înalt grad de severitate în evoluția bolii este atins în ziua a 3-a.

Utilizînd testul respirării în atmosferă cu oxigen pur timp de 15 minute, Cabet și colab. (10) dau un prognostic grav cînd, la 6 ore postnatal, presiunea parțială a oxigenului sanguin rămîne sub 150 mmHg, la 12 ore sub 100 mmHg și la 24 de ore sub 50 mmHg.

În condiții normale, prin acest test, pO_2 din alveole crește la 600 mmHg, iar cel din sîngele arterial la 400—600 mmHg. În formele clinice ușoare ale bolii membranelor hialine, pO_2 sanguin rămîne între 200 și 400 mmHg, iar în formele mai severe sub 200 mmHg. Un pH sub 7,15, ca și o pCO_2 sanguin peste 80 mmHg, sînt semnele unui prognostic grav.

Profilaxie. După datele lui Liggings și colab., betametazona administrată gravidelor cu iminență de naștere prematură scade de 3—6 ori incidența bolii membranelor hialine. Autorii arată însă și prezența unui oarecare risc fetal și matern după acest tratament. O măsură profilactică importantă o constituie preveni-



Scanned with OKEN Scanner

rea nașterii premature și asistența corectă la nașterea prematură, cu scopul de a preveni suferința intranatală.

Unii autori (26) au obținut rezultate profilactice bune administrînd heparină în primele 2 zile de viață la nou-născuții cu grad avansat de prematuritate.

Tratament. Pentru tratamentul corect al bolii membranelor hialine, se vor avea în vedere următoarele obiective:

— menținerea unei pO_2 în sîngele arterial între 70 și 90 mmHg;

— menținerea unei pCO_2 sub 60—70 mmHg;

— realizarea în incubator a acelei temperaturi care să mențină temperatura copilului, controlată rectal, între 36 și 37°. În general, acest deziderat se asigură cînd temperatura din incubator este cuprinsă între 32 și 36°;

— umidificarea aerului din incubator sau a amestecului gazos între 70 și 90% este condiția obligatorie pentru a evita uscarea secrețiilor din căile respiratorii;

— combaterea colapsului și aportul de substrat energetic se face prin perfuzie endovenoasă de ser glucozat 5—10%, 60—80 ml/kilocorp/24 de ore. Lichidele de perfuzie mai pot conține și soluții de aminoacizi.

Dacă starea clinică a copilului permite, alimentația cu lapte de mamă se face din ziua a 2-a — a 3-a prin gavaj, suprimîndu-se sau reducînd volumul în cazul în care apar crize de cianoză.

Combaterea acidozei se face cu soluții de bicarbonat, 1,4 sau 4,2% și cu THAM, în ser glucozat 5—10%. Calcularea cantității de bicarbonat se poate face în funcție de deficitul de bază, nivelurile pH sanguin sau după o formulă rezultată din experiența lui Usher.

a) După deficitul de bază — mEq bicarbonat de Na = deficit de baze × greutatea corpului în kg × 0,5.

b) După pH:

— la un pH între 7,20 și 7,25, 10 mEq/100 ml ser glucozat;

— la un pH între 7,10 și 7,20, 15 mEq/100 ml ser glucozat;

— la un pH sub 7,10, 25 mEq/100 ml ser glucozat.

Corectarea acidozei se face după constantele echilibrului acido-bazic, care este bine să se repete la interval de 2—4 ore în primele 2—3 zile de boală.

c) Cînd nu avem mijloace de determinare a echilibrului acido-bazic, Usher recomandă administrarea pe cale bucală — împreună cu ceai glucozat — a dozei de bicarbonat de 0,30 g/kilocorp/zi, divizată în 4—6 prize.

În unitățile dotate numai cu incubator și oxigen, tratamentul bolii membranelor hialine trebuie să țină cont de unele date.

Scanned with OKEN Scanner

Aportul de oxigen se face în raport cu cianoza tegumentelor și mucoaselor. Adesea, cianoza poate fi mascată de eritemul fiziologic intens sau de o anemie accentuată. În ultimul caz, hipoxia trebuie să fie foarte intensă, pentru ca cianoza să se vizualizeze. Uneori cianoza apare la plîns sau la îmbrăcarea copilului și dispare la repaus sau rămîne localizată la nivelul unghiilor și perioricial. Cînd cianoza este evidentă, pO_2 din sîngele arterial este mai mică de 60 mmHg. S-a stabilit că, dacă oxigenul din incubator nu depășește concentrația de 40%, nou-născutul este la adăpost de fibroplazia retrolentală, deoarece pO_2 din sîngele arterial nu depășește 180 mmHg în astfel de condiții. Concentrația de oxigen se poate măsura cu oximetrul de tip Beckman. pO_2 din sîngele arterial mai mare de 180—200 mmHg induce această complicație oculară în aproximativ 6—12 ore. După criterii clinice, oxemia se poate menține în limite de securitate, dacă debitul de oxigen din incubator nu sporește cu mai mult de 1/4 din debitul la care cianoza copilului începe să apară. Aceasta se poate afla prin scăderea treptată a concentrației de oxigen din incubator, după ce în prealabil a fost crescută, pînă la apariția cianozei.

Cea mai importantă și delicată problemă în terapia bolii membranelor hialine este hotărîrea de a trece la ventilația artificială prin intubație orotraheală. Se apreciază în general că ventilația artificială se impune cînd:

— pO_2 din sîngele arterial rămîne sub 50 mmHg, după ce copilul a respirat O_2 100% timp de 15 minute, dintr-un sac de plastic tras pe cap;

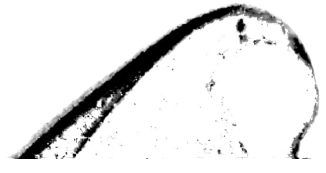
— pCO_2 din sîngele arterial depășește 80 mmHg;

— mai incertă pare a fi hotărîrea de a trece la ventilația artificială pe baza a 2 crize de apnee mai lungi de 45 secunde, așa cum recomandă unii autori.

Un scor mai mare decît 3, calculat pe baza datelor din tabelul X, poate constitui un indiciu destul de bun pentru trecerea la respirația artificială prin intubație orotraheală.

Tabelul X

Nota	0	1	2	3
pO_2 din sîngele arterial (mmHg)	>70	50—70	—	<50
pCO_2 din sîngele arterial (mmHg)	<60	60—70	71—80	>80
pH	> 7,30	7,20—7,29	7—7,19	< 7



Pentru ventilația controlată sau asistată, se recomandă o presiune de insuflare intermitent pozitivă sau continuu pozitivă, cuprinsă între 10 și 20 ml coloană de apă și o frecvență a ciclului respirator cuprinsă între 35 și 40/min. Mai nou, la prematuri se recomandă o frecvență respiratorie de 60—70 de respirații/min., alături de o presiune de insuflare destul de mică, care să determine o mișcare abia vizibilă a cutiei toracice. Această tehnică se pare că reduce simțitor complicațiile (pneumotorace sau pneumomediastin).

Ventilația artificială poate dura 4—7 zile, sub control strict la interval de 4—6 ore a pO_2 din sîngele arterial. Cînd boala regresează și pO_2 din sîngele arterial crește, se îmbogățește oxigenul cu aer, iar copilul va fi decuplat de aparat progresiv, la început cîteva minute, apoi din ce în ce mai mult, pînă ce va fi detubat definitiv.

Pe toată durata ventilației, se va avea în vedere aspirația repetată a secrețiilor, pentru a se evita obstrucția căilor respiratorii, infecția și atelectazia.

Presiunea O_2 din sîngele capilar al călcîiului nu dă valori fidele, din cauza stazei circulatorii și crește riscul fibroplaziei retrolentale, motiv pentru care pO_2 se determină din sîngele arterial. Sonda de intubație endotraheală va fi portex 2,5 pentru prematur și portex 3 pentru nou-născutul matur.

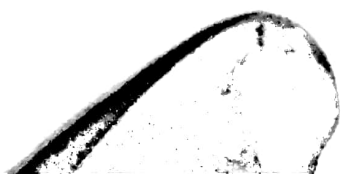
La valorile crescute ale parametrilor sanguini, dar sub limitele care impun intubația orotraheală, sau în crizele de apnee se poate utiliza respirația artificială cu un aparat manual, în perioade scurte de cîte 3—5 minute, care se repetă la interval de 20—30 minute. Aparatul manual de ventilație asistată este format din mască și un balon. Modele sînt multe și comportă o limită de presiune în jur de 40 cm cădere de apă. Baloanele sînt autoexpansionabile, putîndu-se astfel utiliza aerul ambiant, în cazul în care nu avem sursă de oxigen sau aer comprimat. Insuflarea plămînilor cu acest aparat se face sincron cu inspirația spontană, iar după ședințe se aspiră secrețiile din căile respiratorii superioare.

BIBLIOGRAFIE

1. **Altstatt L. B., Dennis L. H., Sundell H.** — Biol. neonat., 1971, 19, 1—3, 227—240.
2. **Avery M. E., Mead J.** — Amer. J. Child. Dis., 1959, 97, 517.
3. **Brumley G. W.** — Pediatrics, 1971, 47, 4, 758—769.
4. **Bleyl M., Hopker W. W.** — Path. Anat., 1970, 350, 3, 225—239.
5. **Baden M., Bauer C. R., Calle E.** — Pediatrics, 1972, 50, 4, 526—534.

Scanned with OKEN Scanner

6. Berezin A. — Biol. neonat., 1969, 14, 1, 2, 90—96.
7. Bruyne J. T., Deen L., Koppe J. C. — Net. T. Verlosk., 1969, 69, 5, 392—400.
8. Marshall H. Kl. — Pediatrics (sub red. Barnet), 1972, 1 261—1 268.
9. Chen Sohu Tchou, Fletcher B. D., Franke P. — J. canad. Ass. Radiol., 1972, 23, 2, 85—90.
10. Cabet A. J. S., Burnard E. D. — Aust. Paediat. J., 1972, 8, 3, 115—120.
11. Chernich V. — Minn. med., 1967, 77, 5, 729—734.
12. Colacicco G., Scarpelli E. M. — Triangle, 1971, 10, 2, 47.
13. Gregory G. A. — Hosp. pract., 1972, 7, 8, 100—104.
14. Georm ăneanu M., Gheorghe V. — Viaţa med. (Buc.), 1972, 19, 7, 291—297.
15. Grislain J. P., Brelet G., Mainard R., Berranger P. — Med. infant., 1967, 2, 141.
16. Georm ăneanu M., Gheorghe Ionescu V. — Viaţa med. (Buc.), 1973, 2, 54—57.
17. Glück L., Kulduick M. V., Borerr C. şi colab. — Amer. J. Obstet. Gynec., 1971, 109, 440.
18. Herscovici P., Rusu O., Stambler S., Pascu F. — Patologie perinatală, Ed. medicală, Bucureşti, 1968.
19. Karitzky D., Pringsheim W., Kunzer W. — Thrombos. Diathes. Haemorrh., 1970, 24, 1—2, 17—25.
20. Keuth U., Rozeghi H. — Mschr. Kinderheilk, 1969, 117, 3, 81—84.
21. Kikkawa Y., Motoyama K. E., Gluck L. — Amer. J. Pathol., 1968, 52, 1, 177—210.
22. Lauwerins J., Debersnyder M., Boussauw L. — Beitr. Path., 1971, 144, 4, 344—359.
23. Liggings G. C., Howie R. M. — Pediatrics, 1972, 50, 4, 515—525.
24. Lauweryns J. M. — Science, 1968, 160, 3 824, 190—192.
25. Lieberman J. — New. Engl. J. Med., 1959, 260, 619.
26. Markarion M., Lubchenco L. O., Rosembult E. — Biol. neonat., 1971, 17, 1—2, 98—111.
27. Mikelsaar R. M. — Arkh. Path. (Mosk.), 1969, 31, 2, 47—50.
28. Neuman W., Braune P. — Pediat. Praxis., 1970, 9, 4, 649—651.
29. Ponte C., Guerrin F., Bonte C. — Sem. Hôp. Paris, 1972, 48, 16, 285—296.
30. Pattle R. E. — Physiol. Rev., 1965, 45, 58.
31. Pariente R., Brouet G. — Rev. Prat. (Paris), 1968, 3, 325—332.
32. Robertson B., Ivemark B. I. — Biol. neonat., 1970, 16, 5—6, 342—353.
33. Relier J. P. — Rev. Pédiat., 1970, 6, 7, 449—460.
34. Reynolds E. O. R. — Arch. Dis. Childh., 1971, 46, 246, 152—159.
35. Reynolds E. O. R., Roberton M. R. C., Wigglesworth I. S. — Pediatrics, 1968, 42, 5, 756—768.
36. Rusu O., Iorgulescu Mariana, Pascu F. şi colab. — Pediatria (Buc.), 1972, 6, 481—490.
37. Salle B., Andre M., Cret M. — Pediatrie (Lyon), 1972, 27, 1, 27—36.
38. Shepard E. C. — New Engl. J. Med., 1968, 279, 20, 1 063—1 071.
39. Savignoni P. G., Bucci G., Geccamea A. — Acta paediat. scand., 1959, 58, 1, 1—9.
40. Scarpelli E. M. — Ann. Rev. Med., 1968, 19, 153—166.
41. Walter A. — Indian J. Med. Res., 1972, 60, 9, 1 267—1 271.
42. Wolfson L. L., Frech R., Henict C., Shanklin D. R. — Radiology, 1969, 93, 2, 339—343.



Scanned with OKEN Scanner

II.6. ICTERUL NOU-NĂSCUTULUI

II.6.1. ICTERUL PRIN INCOMPATIBILITATE SANGUINĂ FETOMATERNĂ

Boala hemolitică a nou-născutului (eritroblastoza fetală, fetopatia serologică) este determinată de invazia anticorpilor de la mamă la făt, prin placentă. Organismul matern sintetizează acești anticorpi împotriva antigenelor de pe hematiile fetale, de grupă diferită, grupă pe care fătul a moștenit-o de la tată. Anticorpii dezvoltați de mamă sînt de 2 feluri — compleți și incompleți.

Sensibilizarea mamei se face în urma trecerii eritrocitelor fetale — prin placentă — în circulația maternă. Pasajul hematiilor fetale spre circulația maternă se face mai intens în timpul chiuretajelor, nașterilor și manevrelor obstetricale.

Evidențierea și numărarea eritrocitelor fetale din sîngele matern se face cu ajutorul unui frotiu de sînge preparat după tehnica lui Kleihauer și Betke. Această tehnică are la bază tratarea frotiului cu o soluție acidă, față de care hematiile fetale, cu hemoglobină alcalino- și acidorezistentă, își păstrează integritatea, în timp ce hematiile materne, cu hemoglobină alcalino- și acidosensibilă, apar pe frotiul colorat ca niște umbre. După tehnica Kleihauer-Betke, transferul de hematii de la făt la mamă s-a evidențiat la 60—80% din gravidele la termen.

Referitor la icterele grave ale nou-născutului, se menționează că cele prin incompatibilitate fetomaternă reprezintă mai puțin de jumătate.

În raport cu numărul antigenilor din structura hematiei, variatea izo- sau alloimunizării este mare (AB0, Rh, M, N, Kell, Cellano, Duffy, U, Kidd etc.), dar de fapt incidența bolii hemolitice se rezumă practic la sistemul Rh și sistemul AB0.

II.6.1.1. INCOMPATIBILITATEA RH

Landesteiner și Wiener au descoperit sistemul Rh în 1940. Factorul Rh a fost pus în evidență imunologic, cu ajutorul serului unor cobai care în prealabil au fost sensibilizați față de hematiile maimuței Rhesus. Acest ser aglutinează hematiile la 85% din populația europeană și la 95% din populația Asiei. Indivizii Rh-pozitivi sînt aceia ale căror hematii sînt aglutinate de serul anti-Rhesus.

Sistemul Rh este format din trei perechi de factori, notați de Fischer și Race cu: Cc, Dd, Ee. Combinația obișnuită de cîte trei factori pe un cromozom realizează 8 varietăți ale sistemului Rh: cde, Cde, cdE, CdE — corespunzătoare indivizilor Rh-negativi;

Scanned with OKEN Scanner

CDe, cDE, cDe, CDE — corespunzătoare indivizilor Rh-pozitivi. Prezența factorului D în combinația de factori atestă calitatea Rh-pozitivă a sîngelui.

Factorul D se transmite autosomal dominant, motiv pentru care persoanele Rh-negative sînt întotdeauna homozigote, iar cele Rh-pozitive pot fi și heterozigote.

Incidența bolii, raportată la cuplurile incompatibile, mamă Rh-negativă — soț Rh-pozitiv, este de numai 5%. De menționat este faptul că această cifră crește la 14—17% sau chiar peste, dacă cuplurile sînt izogrup sau hematiile soțului sînt AB0-compatibile cu serul gravidei. Proporția cuplurilor Rh-incompatibile este de aproximativ 13%. Din cele de mai sus se poate deduce că există o serie de factori naturali care limitează instalarea bolii. Dintre acești factori se cunosc numai o mică parte, pe care îi prezentăm în cele ce urmează:

a) *Incompatibilitatea de grup sanguin AB0.* Cînd aceasta dublează incompatibilitatea din sistemul Rh, posibilitatea imunizării anti-D scade, deoarece hematiile fetale Rh-pozitive și de grup incompatibil cu mama, trecute în circulația maternă, vor fi distruse de aglutininele naturale anti-A și anti-B ale mamei.

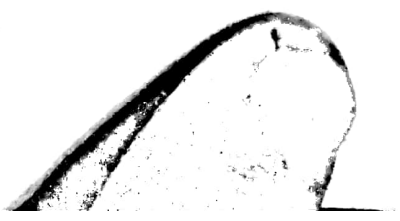
b) *Antigenitatea factorului D.* Se știe că puterea antigenică a factorului D este mică, ceea ce rezultă și din nevoia de a se repeta stimularea antigenică pentru declanșarea izoimunizării. Riscul bolii crește la a 2-a și a 3-a sarcină incompatibilă, iar dacă imunizarea se produce mai tîrziu, prognosticul bolii este mai bun (36).

Din punct de vedere al antigenității, factorul D prezintă o maturizare progresivă pe scara ontogenetică umană. Legat de maturitatea antigenică, factorii D, c, E și Kell pot induce imunizarea încă din săptămîna a 8-a de gestație. Factorii din sistemul Lewis și Lutheran nu ating această maturitate antigenică nici la sfîrșitul gestației.

c) *Structura antigenică a sistemului Rh.* Cînd, între componentele antigenice ale sistemului Rh, factorului D îi este asociat și factorul C, capacitatea antigenică a primului este reprimată (peristazia Race).

d) *Fenomenul autorecunoașterii.* După unii autori, gestanta Rh-negativă care provine dintr-o mamă Rh-pozitivă are capacitatea imunogenă anti-D mai slabă, datorită faptului că, în perioada embriofetală, linia clonală imunogenă anti-D a fost inhibată în dezvoltarea sa.

Diagnostic. Pentru viitorul produsului de concepție, este importantă diagnosticarea prenatală a bolii hemolitice. Pentru aceasta avem nevoie de:



Scanned with OKEN Scanner

a) *Anamneza gravidei*, care poate evidenția antecedente obstetricale patologice: avorturi, născuți morți, cu anasarcă fetoplacentară sau nou-născuți cu ictere hemolitice.

b) *Incompatibilitatea în sistemul Rh.* Rh-ul mamei este negativ, iar al soțului este pozitiv. În cazul în care tatăl este heterozigot, fătul poate fi Rh-pozitiv sau Rh-negativ.

c) *Titrul anticorpilor* incompleți și dinamica acestora în perioada gestației. Prezența anticorpilor și creșterea concentrației lor pledează în 80—90% din cazuri pentru suferința fătului. În cazurile grave și mai ales în ultima lună de sarcină, se poate întîlni o scădere a titrului de anticorpi anti D, ca expresie a trecerii lor la nivel fetal sau datorită diluției, în caz de disgravidie tardivă cu retenție hidrosalină (hidremie).

Prezența anticorpilor și titrul lor se determină cu ajutorul testului Coombs sau a testelor enzimatice. Serul antiglobulinic Coombs se obține de la animalele sensibilizate împotriva globulinei umane. Dacă serul Coombs aglutinează hematiile nou-născutului, acestea sînt încărcate cu anticorpi incompleți anti-Rh, anti-A sau anti-B, iar testul se numește direct. Testul Coombs indirect este dat de adăugarea la serul Coombs a unor hematii Rh-pozitive, care în prealabil au fost puse în contact cu serul de cercetat. Dacă serul de cercetat conține anticorpi compleți anti-Rh, aglutinine α sau β, aceștia se fixează pe suprafața hematiilor, care aglutinează în prezența serului Coombs, caz în care reacția Coombs indirectă este pozitivă.

Titrul crescut al anticorpilor anti-D se poate întîlni și în afara unei incompatibilități fetomaterne, cum este cazul reacției anamnestice. Reacția anamnestică imunitară este consecința reactivării nespecifice a sintezei de anticorpi anti-D de către un făt Rh-negativ, la o gravidă care a fost sensibilizată anterior de sarcini cu feți Rh-pozitivi sau transfuzii cu sînge Rh-pozitiv.

Titrul anticorpilor anti-D este întotdeauna patologic, deoarece nu există anticorpi naturali în sistemul Rh. De menționat este faptul că titruri sub 1/16 în sarcina la termen nu sînt nocive pentru făt.

În circulația fetală, anticorpii ating valoarea nivelului matern numai la 35 de săptămîni de gestație. Anticorpii compleți nu trec prin placentă, deoarece fac parte din grupa imunoglobulinelor de tip M. Anticorpii incompleți trec prin placentă, deoarece fac parte din grupa imunoglobulinelor de tip G.

Din cele de mai sus reiese că o creștere a titrului de anticorpi anti-D poate fi un criteriu de diagnosticare prenatală a bolii he-

Scanned with OKEN Scanner

molitice, dar nivelul acestuia nu reflectă în general gradul de afectare a fătului.

d) *Spectrofotometria lichidului amniotic.* Gradul de afectare a fătului prin boala hemolitică se apreciază specific prin determinarea spectrofotometrică a pigmenţilor biliari din lichidul amniotic.

Extragerea lichidului amniotic se face cu ajutorul amniocentezei. Amniocenteza transabdominală se practică după 28 de săptămîni de gestaţie şi după o prealabilă localizare izotopică sau echografică a placentei, pentru a evita puncţionarea ei.

Corelarea indicelui optic al spectrofotometriei lichidului amniotic cu atingerea fetală se face cel mai bine între a 30-a şi a 34-a săptămînă de gestaţie.

După Liley, cînd indicele optic se află în zona I, atingerea fetală este severă, cînd se află în zona II, se indică naşterea sau este necesară repetarea determinării, iar cînd se află în zona III, fătul este neafectat (fig. 1).

d) *Amnioscopie.* După săptămîna a 30-a de sarcină, controlul amnioscopic joacă un rol important în depistarea suferinţei fetale.

Amniocenteza şi spectrofotometria lichidului amniotic atestă gradul de afectare hemolitică a fătului şi, în raport cu acesta, inducerea naşterii. Pentru a evita naşterea unui făt neviabil, se poate recurge la o serie de teste, care evaluează vîrsta şi gradul de maturitate a fătului.

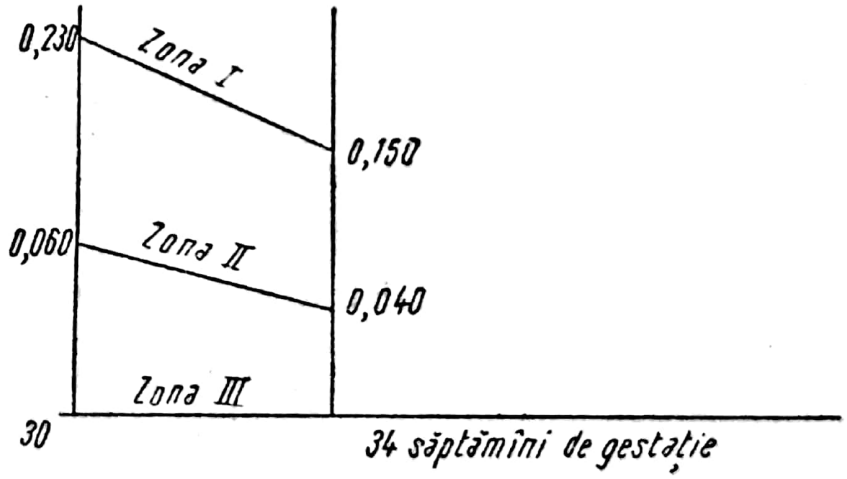


Fig. 1 — Spectrofotometria bilirubinei din lichidul amniotic (după Liley).

— Maturizarea satisfăcătoare a plămînului fetal este indicată de un raport lecitină/sfingomielină în lichidul amniotic mai mare de 2 (14).

— Maturizarea rinichiului poate fi apreciată drept favorabilă dacă nivelul creatininei din lichidul amniotic este mai mare de 2 mg‰.

Scanned with OKEN Scanner

— La o vîrstă fetală mai mare de 36 de săptămîni, proporţia celulelor oranj, obţinute după colorarea cu sulfat bleu de Nil, trebuie să depăşească procentul de 20% în lichidul amniotic (6).

— Suprarenala fătului şi funcţionalitatea placentei se apreciază după nivelul estrioluriei materne. Hormonul lactogen placentar sub 4 μg/ml după a 30-a săptămînă de sarcină trebuie să fie considerat ca patologic (31).

În cazul în care fătul este prea mic pentru a putea fi indusă naşterea, iar gradul de afectare a fătului în cadrul bolii hemolitice este îngrijorător, se face transfuzie intrauterină.

Se administrează 50—80 ml de sînge de grup 0 (I), Rh-negativ în peritoneul fătului, de unde acesta se resoarbe şi, prin combaterea anemiei, se poate prelungi supravieţuirea fătului. Această transfuzie de sînge poate fi repetată la interval de 10 zile. După 35 de săptămîni, naşterea poate fi indusă, mai ales dacă raportul lecitină/sfingomielină este mai mare de 2, ceea ce ne sugerează că nou-născutul este la adăpost de insuficienţa respiratorie idiopatică.

Unii autori apreciază că în cazul unei suferinţe fetale grave prin izoimunizare Rh, traseul electrocardiografic este sinusoidal încă cu cîteva zile înaintea decesului.

Tablou clinic. Formele clinice clasice ale bolii hemolitice sînt:

A. Anemia hemolitică.

B. Icterul hemolitic grav al nou-născutului.

C. Anasarca fetoplacentară.

A. *Anemia* simplă este mai rară decît icterul. Ea se observă după prima săptămînă de viaţă pînă la vîrsta de 2 luni. La început, anemia este hemolitică, cu hiperfuncţie medulară (reticulocitoză), mai tîrziu putînd deveni hiporegenerativă. Prognosticul este bun.

Foarte rar este necesară administrarea de sînge şi anume cînd hemoglobina coboară sub 7 g%.

În cazurile în care anemia este moderată, se administrează fier începînd cu sfîrşitul primei luni de viaţă. Controlul gradului anemiei este bine să se repete la 10 zile.

B. *Icterul hemolitic grav* se instalează mai adesea în primele ore sau în primele 24 de ore după naştere. Cu cît instalarea icterului este mai precoce, cu atît boala hemolitică îmbracă o formă clinică mai gravă.

Faptul că icterul nu se instalează prenatal se datoreşte epuraţiei placentare a bilirubinei. Bilirubina din sîngele cordonului ombilical este în general mai mare de 3 mg% ml.

Alte simptoame care însoţesc icterul grav sînt:

Scanned with OKEN Scanner

— hepatosplenomegalia;
— anemia;
— eritroblastemia (>50‰);
— reticulocitoza.

Hepatosplenomegalia se datorește reactivării focarelor hematopoietice.

Examenul imunologic evidențiază un test Coombs direct pozitiv. Hematiile sînt Rh-pozitive. Dacă Rh-ul este pozitiv la copil și mamă, ca și testul Coombs, se ia în discuție o eventuală greșeală de determinare a Rh la mamă sau — în caz contrar — este vorba de o incompatibilitate în alte sisteme sanguine.

Efectuarea testului Coombs cu sînge recoltat de la nou-născut expune mai puțin la eroare decît efectuarea lui cu sînge din cordonul ombilical.

Complicații. Excesul de bilirubină neconjugată și mai ales excesul fracțiunii nelegate de albumina serică are acțiune toxică, îndeosebi la nivelul celulei nervoase. Bilirubina neconjugată este solubilă în solvenții grăsimilor, ceea ce îi favorizează pătrunderea prin membrana celulei nervoase. Cea mai periculoasă din acest punct de vedere este însă bilirubina indirectă nelegată de albumina plasmatică. Acidoza accentuează creșterea acestei fracțiuni, prin decuplarea ei de pe albumină, crescînd astfel pericolul leziunal pentru sistemul nervos.

Acțiunea citotoxică a bilirubinei rezultă probabil din interferarea acesteia cu fosforilarea oxidativă și cu producerea compușilor macroergici.

Impregnarea nucleilor de la baza creierului și alterările funcționale, urmate de cele morfologice, duc la tabloul clinic al sindromului neuroicteric (encefalopatia bilirubinică).

Nivelurile de bilirubină neconjugată din sînge la care se instalează icterul nuclear se consideră a fi între 18 și 20 mg% pentru nou-născutul la termen și între 15 și 18 mg% ml pentru nou-născutul prematur. În cazul asocierii traumatismului obstetrical, hipoxiei și acidozei, pragul neurotoxic al bilirubinei libere scade.

Simptoamele icterului nuclear acut sînt: somnolență, hiperestezie, redoarea cefei, convulsii localizate mai ales la nivelul mușchilor feței și globilor oculari, tulburări respiratorii, privire „în apus de soare", țipăt ascuțit, hipertermie și transpirații.

Sechelele tardive ale icterului nuclear constau din surditate, tulburări intelectuale și motorii.

Profilaxia. Pentru profilaxia bolii hemolitice a nou-născutului se recomandă următoarele măsuri:

Scanned with OKEN Scanner

— Se va evita administrarea de sînge Rh pozitiv tuturor femeilor Rh-negative, încă din perioada cea mai precoce a vieții.

— Femeile Rh-negative vor primi o doză de 200—300 µg imunoglobulină G anti-D între prima și a 3-a zi după un avort, sau după naşterea unui produs de concepție Rh-pozitiv. Administrarea intravenoasă este mai eficientă decît cea intramusculară și se recomandă îndeosebi cînd aceasta se face mai tardiv, între ziua a 3-a și a 6-a după avort sau naștere, dar numai cu preparate făcute în mod special pentru injecție intravenoasă. În general, doza de 85 µg imunoglobulină este suficientă, după unii autori, pentru o transfuzie fetomaternă mai mică de 5 ml de sînge. În marea majoritate a cazurilor (94,7%), cantitatea transfuzată este egală sau sub 5 ml de sînge.

Unii autori nu recomandă administrarea imunoglobulinei anti-D în cazul în care femeia a născut un făt cu dublă incompatibilitate sanguină, Rh și AB0 (fătul considerîndu-se donator), deoarece în acest caz hematiile sînt degradate de aglutininele naturale α și β. Totuși, un procent mic de cazuri se imunizează și în aceste împrejurări, prin urmare profilaxia este indicată și aici.

În cazul în care lăuza are anticorpi, administrarea imunoglobulinei nu-și mai are sensul.

Tratament. În raport cu atitudinea terapeutică, se pot distinge următoarele situații:

a) Nou-născuții sănătoși cu testul Coombs pozitiv și cu valori normale ale bilirubinemiei nu necesită nici un tratament.

b) Nou-născuții cu paloare, splenomegalie, icter lent progresiv, testul Coombs pozitiv, anemie cu hemoglobina mai mică de 13 g % ml necesită exsanguinotransfuzie, dacă bilirubinemia indirectă atinge 10—12 mg% ml în primele 24 de ore sau mai tîrziu dacă valorile ating 18—20 mg % ml.

c) Nou-născuții cu testul Coombs pozitiv, hemoglobina din sîngele cordonului ombilical sub 13 g%, bilirubinemia indirectă din sîngele cordonului ombilical mai mare de 3 mg%, hepatosplenomegalie, lichidul amniotic galben, trombocitopenie (peteșii) necesită exsanguinotransfuzie imediat.

Adesea, exsanguinotransfuzia trebuie repetată după 1—2 zile, în raport cu nivelul bilirubinemiei.

Unii autori recomandă efectuarea exsanguinotransfuziei numai cînd nivelul bilirubinei nelegate de albumină depășește 0,4 pînă la 0,6 mg% ml.

În caz de anasarcă fetoplacentară, cînd nou-născutul prezintă hepatosplenomegalie, edeme generalizate cu anasarcă, anemie,

Scanned with OKEN Scanner

erupție petesială la nivelul tegumentelor se încearcă imediat exsanguinotransfuzia. Cazurile salvate sînt extrem de rare.

Exsanguinotransfuzia se execută pe calea venei ombilicale. Se utilizează sînge Rh-negativ, de grupă 0 (I) deplasmatizat sau izogrup cu nou-născutul. Este recomandabil ca sîngele pentru exsanguinotransfuzie să nu aibă o vechime mai mare de 48—72 ore de la recoltare. Pentru a evita un eventual accident hemolitic prin existența unor imunizări față de alți antigeni sanguini, se recomandă efectuarea compatibilității directe între sîngele AB0 compatibil cu copilul, pregătit pentru exsanguinotransfuzie, și serul matern. Deoarece, uneori, serul matern conține anticorpi ce pot să nu fie prezenți în concentrație mare în serul copilului, fiind fixați pe hematii, nu se recomandă pentru compatibilitatea directă serul nou-născutului.

Tehnică. După dezinfecția regiunii ombilicale și izolarea cu cîmpuri sterile, se secționează bontul ombilical la baza de implantare abdominală și se introduce în vena ombilicală un cateter, pe o distanță de aproximativ 8 cm. Prin cateterul introdus, se extrage și se injectează alternativ cu seringa cîte 5 sau 10 ml sînge. Viteza de administrare-extragere și cantitatea de sînge extrasă, respectiv injectată odată, depind de starea generală a copilului și de gradul de prematuritate. La nou-născuții cu grad avansat de prematuritate și la copiii deprimați clinic, se va lucra cu 5 ml sînge, iar durata intervenției va fi între o oră și jumătate și două ore și jumătate, pentru a evita astfel oscilațiile mari hemodinamice.

Cantitatea de sînge utilizată pentru o exsanguinotransfuzie variază între 500 și 750 ml.

Înaintea intervenției, copilul poate fi sedat cu Fenobarbital 8 mg/kilocorp și nu va fi alimentat cu cel puțin 3 ore înainte.

Între accidentele exsanguinotransfuziei, amintim supraîncărcarea cu sînge sau, invers, hipovolemia, alterarea ritmului respirator, agitația, cianoză, crizele de apnee, condiționate mai ales de hipocalcemie și acidoză. Pentru a evita crizele hipocalcemice induse de citratul din sîngele conservat, se administrează 2—3 ml de calciu gluconic din soluția 10% la fiecare 100 ml de sînge schimbat. În cazul în care fenomenele patologice amintite nu se suprimă, se administrează 3 ml de glucoză 33% plus 5 ml de bicarbonat 8,4%, oxigen și se întrerupe exsanguinotransfuzia pentru aproximativ 10—15 min.

După terminarea exsanguinotransfuziei se scoate cateterul și, în condiții de sterilitate, se fixează printr-un leucoplast un pansament compresiv pentru hemostază.

Scanned with OKEN Scanner

Mortalitatea prin exsanguinotransfuzie este în general mai mică de 0,5%.

Cazurile ușoare de icter hemolitic pot beneficia de tratamentul cu lumină albastră. De asemenea, repetarea exsanguinotransfuziei poate fi substituită adesea de fototerapie.

II.6.1.2. INCOMPATIBILITATEA AB0

Boala hemolitică prin incompatibilitate de grup AB0 este mai frecventă decît prin incompatibilitatea Rh, în schimb formele clinice sînt adesea mai ușoare.

Incidența bolii raportată la cuplurile incompatibile este de 5—10%. Proporția cuplurilor incompatibile este în jur de 20%.

Cea mai frecventă formă de imunizare în cadrul grupelor sanguine AB0 este prin incompatibilitate materno-fetală 0 (I)-A (II), după care urmează 0(I)-B(III). Mamele de grup 0(I) dezvoltă anticorpi imuni împotriva aglutinogenilor fetali A sau B. Acești anticorpi imuni — care fac parte din grupa imunoglobulinelor de tip G — trec bariera placentară de la mamă la făt, spre deosebire de aglutininele naturale anti-A și anti-B, care sînt imunoglobuline de tip M și nu trec bariera placentară. Boala hemolitică prin imunizarea mamelor cu grup sanguin A sau B împotriva fetilor cu grup B sau A este rară, deoarece anticorpii imuni fac parte în general din clasa IgM și nu trec bariera placentară.

Factorii naturali care limitează incidența și gravitatea bolii hemolitice AB0 sînt, pe de o parte, existența antigenelor A și B tisulare și umorale, la subiecții secretori, care absorb o mare cantitate de anticorpi imuni, iar pe de altă parte, capacitatea antigenică slabă a factorilor A și B. Faptul că boala hemolitică poate apărea și la prima sarcină este în legătură cu posibilitatea heteroimunizării, adică a imunizării organismului matern în urma contactului repetat cu antigenele A și B din o serie de produse, cum este vaccinul antitetanic, antidifteric, sau din bacterii, cum este cazul bacilului coli.

Debutul icterului prin izoimunizare AB0 este între ziua I-a și a III-a postnatal. Cel mai adesea, icterul este rubiniu, deoarece lipsește anemia fetală.

Diagnosticul se bazează pe determinarea grupului sanguin la mamă și nou-născut și efectuarea testului Coombs. În perioada fetală, diagnosticul izoimunizării se face prin determinarea la mamă a anticorpilor imuni anti-A și anti-B.

Tratament. Boala hemolitică prin incompatibilitate AB0 are ca tratament de elecție iradierea cu lumină albastră sau albă. Foto-

Scanned with OKEN Scanner

terapia dă rezultate salutare la 80—90% din cazuri, scăzînd atît bilirubinemia totală, cît și fracțiunea nelegată de albumină a bilirubinei neconjugate. Exsanguinotransfuzia se impune cînd bilirubinemia depășește 20—24 mg% ml și se urmărește un efect rapid sau în cazurile în care fototerapia este ineficientă.

Durata expunerii la lumina albastră sau albă poate varia între 3 și 4 zile. În această perioadă de timp, expunerea se întrerupe numai în timpul alimentației copilului. La prematuri, se va avea grijă ca expunerea la lumina albastră sau albă să nu depășească 16 ore din 24 și să se facă hidratare corectă, un aport nutritiv corespunzător și combaterea acidozei.

Anemia se tratează ca și anemia prin incompatibilitate de Rh.

II.6.2. ICTERUL METABOLIC TRANZITORIU

Icterul metabolic reprezintă mai mult de 50% din totalul icterelor grave ale nou-născutului. Afectează în marea majoritate prematurii și mai ales prematurii de gradul II și III. Între cauzele de deces al prematurului, icterul metabolic se întîlnește în proporție de 2—4% (30).

Icterul metabolic debutează după 24 de ore de viață și atinge apogeul între ziua a 5-a și a 7-a, cu o bilirubinemie neconjugată mai mare de 12—14 mg/% ml, în cazul prematurului și de 16 mg/% ml, în cazul nou-născutului în termen. Valorile prag ale bilirubinemiei delimitează icterul metabolic de cel fiziologic, dar mai ales semnalizează iminența redutabilei complicații — encefalopatia bilirubinică. Divergențele între autori cu privire la valorile prag sînt condiționate de o serie de factori care cresc toxicitatea bilirubinei pentru celula nervoasă.

Patogenia icterului metabolic constă în hiperproducția de bilirubină, pe de o parte, și metabolizarea ei defectuoasă, pe de altă parte.

La nou-născut, producția de bilirubină pe kilocorp și pe 24 de ore este de 2 ori mai mare decît la adult. Nou-născutul produce aproximativ 8,5 mg/kilocorp/zi. La baza acestei hiperbilirubinogeneze stă durata de viață a hematiilor fetale mai scurtă de 90 de zile și, eventual, cantitatea de bilirubină de origine nehemoglobinică (mioglobina, catalaza, triptofan-pirolaza), de 2—3 ori mai mare decît la adult, adică 20—30% din bilirubina totală. O dovadă a hiperbilirubinogenezei la nou-născut o constituie și nivelul activității hemoxigenazei din microzomii celulelor hepatice, splenice, renale, și cutanate, mult mai crescut decît la adult. Hemoxigenaza, enzimă NADPH-dependentă, transformă hemul în biliverdină, iar

Scanned with OKEN Scanner

activitatea ei pare a fi sporită de concentrația crescută a heminelor din organismul nou-născutului (41). În continuare, bilirubin-reductaza — enzimă care se găsește în toate țesuturile și este, de asemenea, NADPH-dependentă — convertește biliverdina în bilirubină.

Principala cauză a icterului metabolic neonatal rămîne însă imaturitatea funcțională tranzitorie a ficatului (7—14 zile postnatal), cu metabolizarea și epurarea defectuoasă a bilirubinei neconjugate. Capacitatea glicuronoconjugării bilirubinei la nou-născutul matur este de numai 20% din cea a adultului, iar la prematur este sub 10 sau chiar sub 2% (30). O serie de autori (cit. de Schmid, 39) au arătat că, atît nou-născutul, cît și fătul la termen secretă o mică cantitate de bilirubină conjugată în fluxul biliar. Pompe și colab. au stabilit că la nou-născut microzomii și reticulul endoplasmatic din celulele hepatice, sediul glicuronoconjugării, se dezvoltă de-abia în prima săptămînă de viață.

La nivelul ficatului, se descriu tulburări care interesează pătrunderea în celula hepatică a bilirubinei neconjugate (19), conjugarea acesteia cu acidul glicuronic (20, 1, 5), și eliminarea noului produs, bilirubinglicuronidul, în canalele biliare (40).

Captarea hepatică a bilirubinei este stînjenită de nivelul scăzut al proteinelor acceptoare Y și Z, care se găsesc în citosolul hepatocitului. E posibil ca această fază să fie perturbată și de alterarea transportului de bilirubină spre ficat, din cauza nivelului scăzut al albuminelor plasmatice și a afinității lor mai reduse față de bilirubină decît la adult.

La nivelul reticulului endoplasmatic hepatocitar, conjugarea bilirubinei este perturbată de insuficienta formare a acidului uridindifosfoglucuronic (AUDPG) și de deficitul de glicuroniltransferază. Formarea AUDPG poate fi limitată de hipoxie, rezervele scăzute de glicogen și aportul alimentar scăzut de galactoză. Hipoxia perturbă energogeneza celulară și interferează atît formarea AUDPG, cît și mecanismul activ de secreție a bilirubinei conjugate spre canalele biliare. Atît formarea AUDPG, cît și secreția biliară — care se face împotriva gradientului — necesită un mare consum de compuși macroergici (UTP și ATP) (vezi schema din fig. 2). În ceea ce privește deficitul de glicuroniltransferază, părerile sînt controversate, mai acceptată fiind inhibarea acestei enzime de către hormonii sexuali, îndeosebi de pregnandiol și estriol, care provin de la mamă prin intermediul barierei placentare (13; Lathe și colab., cit. de 26). În malformațiile digestive înalte ale nou-născutului s-a descris un deficit de glicuroniltransferază cu mecanism de producere necunoscut.

Scanned with OKEN Scanner

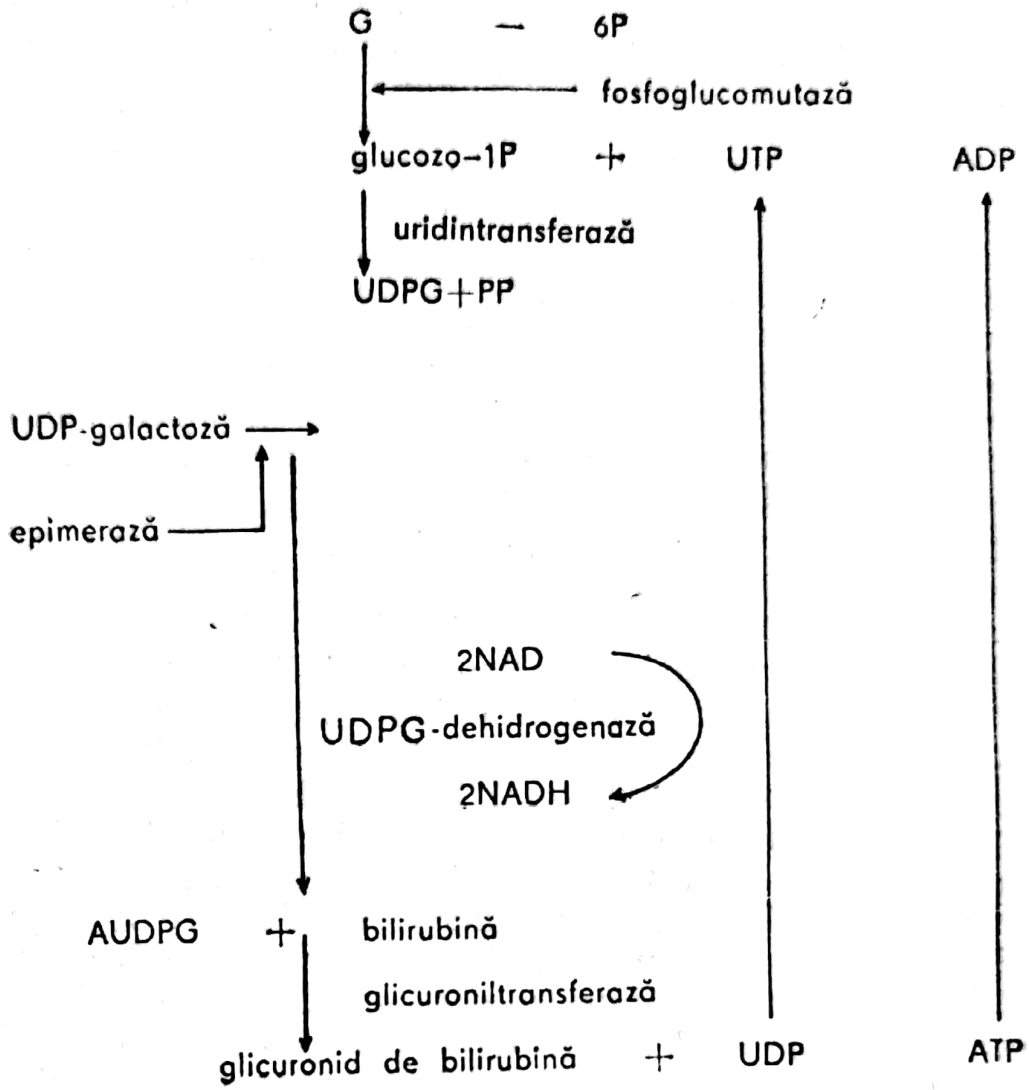


Fig. 2 — Schema conjugării bilirubinei la nivelul celulei hepatice.

Perturbarea glicuronoconjugării hepatice se mai întîlneşte la o pătrime din nou-născuţii cu insuficienţă tiroidiană, care prezintă un icter intens şi prelungit.

Creşterea bilirubinemiei neonatale mai poate fi determinată şi de alterarea metabolismului bilirubinei la nivelul intestinului. Nepopularea intestinului cu floră bacteriană, în condiţiile unei alimentaţii tardive, stăvileşte transformarea bilirubinei conjugate în urobilinogen, iar hiperactivitatea α-glicuronidazei intestinale induce o deconjugare a bilirubinei. Aceste fenomene sporesc resorbţia intestinală şi creşterea nivelului sanguin a celor două forme de bilirubină (4).

La nou-născut, problema esenţială a icterelor cu bilirubină neconjugată constă în cunoaşterea pragului critic la care şi peste care se instalează icterul nuclear. Pragul critic s-a stabilit în

Scanned with OKEN Scanner

raport cu valorile la care s-a observat apariţia complicaţiei nervoase a icterului. Din nefericire aceste valori sînt extrem de diferite şi variază în funcţie de patogenia icterului şi mai ales de stările patologice asociate, ca: hipoxia, acidoza, traumatismul obstetrical fetal, insuficienţa respiratorie şi imaturitatea.

La nou-născutul la termen, pragul critic este de 18—20 mg/100 ml în incompatibilitatea sanguină de Rh şi 20—24 mg/100 ml în incompatibilitatea de grup AB0.

În cazul nou-născuţilor cu prematuritate avansată, la care patologia de asociaţie este foarte frecventă, pragul critic coboară la 15 mg/100 ml şi uneori chiar la 12 mg/100 ml (42). La nou-născutul la termen cu patologie de asociaţie, valoarea pragului critic poate coborî chiar pînă la 16 mg/100 ml.

Substratul oscilaţiilor pragului critic în raport cu patologia asociată pare a fi în legătură cu creşterea fracţiunii nelegate a bilirubinei libere şi cu permeabilitatea barierei hematoencefalice. Această fracţiune nelegată de albumină şi liposolubilă difuzează liber din plasmă în interstiţii şi celule. S-a demonstrat experimental că bilirubina indirectă legată de albumină, la fel ca şi bilirubina conjugată, nu traversează bariera hematocerebrală.

Între factorii care cresc această fracţiune liberă nelegată se cunosc mai bine acidoza, hipoalbuminemia şi o serie de substanţe care luxează bilirubina de pe *situs*-ul combinativ al albuminei plasmatice. *In vitro* s-a demonstrat că, la un pH de 7, capacitatea albuminei de a lega bilirubina este complet anihilată, în timp ce la un pH 7,4, un gram de albumină fixează 16—17 mg de bilirubină (30). Între substanţele care intră în competiţie cu bilirubina pentru albumină — ca vector plasmatic comun — amintim acizii graşi liberi, Hidrocortizonul, Cofeina, Furosemidul, Oxacilina, Gentamicina, hematina, methemoglobina. Însumarea factorilor care rup legătura albuminei cu bilirubina se poate oglindi în capacitatea reziduală a albuminei plasmatice de a fixa bilirubina, pentru care însă în momentul de faţă nu avem o metodă certă de măsurare.

Conform ultimelor cercetări, icterul prin alimentaţie la sîn se pare că nu este condiţionat de compusul steroidian pregnan-3 (α)-20 (β)-diol, ci de excesul de acizi graşi liberi din laptele matern, indus de o lipoproteinlipază. Acest icter se dezvoltă spre ziua a 5-a—a 6-a postnatală, este găsit uneori în antecedentele neonatale precoce ale fraţilor (ceea ce sugerează o nouă dimensiune patogenică) şi retrocedează spontan spre ziua a 10-a, odată cu maturizarea metabolismului hepatocitar pentru bilirubină. După întreruperea suptului sau inactivarea enzimei, prin încălzirea lap-

Scanned with OKEN Scanner

telui de mamă la temperatura de 56° timp de 10 minute, icterul se ameliorează în aproximativ 3—4 zile (18).

Instalarea icterului nuclear mai depinde și de permeabilitatea barierei hematocerebrale. Takatera (42) a demonstrat experimental că hialuronidaza, administrată animalelor de experiență, scade pragul critic al bilirubinemiei, în timp ce substanțele care scad permeabilitatea vasculară acționează invers. Amoniemia se pare că accentuează toxicitatea bilirubinei. Între dificultățile precizării pragului neurotoxic se enumeră și posibilitățile frecvente de eroare în determinarea de laborator a bilirubinei. Chiar și cea mai fidelă metodă de determinare — Malloy și Evelyn — este ușor falsificată de hemoliză și de expunerea la lumină a sîngelui.

Tratamentul curativ constă în *exsanguinotransfuzie* — mijlocul cel mai eficace prin care se elimină bilirubina și hemoglobina nemetabolizată din sînge. Pentru a crește cantitatea de bilirubină eliminată, Odell (27) recomandă administrarea unui gram de albumină umană/kilocorp/doză înainte de exsanguinotransfuzie, în scopul de a fixa și atrage în sectorul plasmatic o cantitate cît mai mare de bilirubină. Exsanguinotransfuzia se impune în cazul prematurului la o bilirubinemie de 12—14 mg/100 ml, dacă există și o patologie de asociație (42). Unii autori recomandă exsanguinotransfuzia cînd bilirubina liberă nelegată depășește 0,4 mg/100 ml, indiferent de nivelul bilirubinemiei totale (30). Determinarea acestei fracțiuni se face prin filtrarea serului de la copilul bolnav pe coloană de Sephadex, care are proprietatea de a reține bilirubina indirectă și nelegată de suportul albuminic. Aprecierea momentului exsanguinotransfuziei după capacitatea reziduală a plasmei de a fixa bilirubina nu se bucură de o valoare certă. Ploussard și colab. (30) apreciază ca necesară efectuarea exsanguinotransfuziei, desigur cu rezervă, cînd densitatea optică a plasmei de cercetat după adaosul acidului 2(4'hidroxibenzen-azo) benzoic scade cu 25—36% din valoarea plasmei martor. Densitatea optică scade odată cu scăderea cantității de acid indicator, care se fixează pe albumina neocupată de bilirubină.

În cazul patologiei asociate, se va avea în vedere combaterea hipoxiei, acidozei, hipoalbuminemiei, a înfometării, hipoglicemiei și se vor administra cu deosebită prudență substanțe care intră în competiție cu bilirubina pentru albumina plasmatică.

Avînd în vedere riscurile exsanguinotransfuziei, posibilitatea de apariție a hepatitei serice, hemolizei mecanice și icterului prelungit, ca și dificultățile cu care prematurul bolnav o suportă, noua orientare terapeutică pune accentul pe activarea căilor extrahepatice de metabolizare a bilirubinei și pe profilaxia icterului me-

Scanned with OKEN Scanner

tabolic prin accelerarea maturizării enzimatice și metabolice a hepatocitului.

O metodă terapeutică eficientă, care activează degradarea bilirubinei libere din capilare și tegumente într-un leucoderivat diazonegativ, constă în iradierea copilului icteric cu lumină albă sau albastră (4 200—4 500 Å). În 24 de ore de tratament, bilirubina scade cu aproximativ 4—7 mg/100 ml de plasmă. Produsul de fotooxidare este solubil în apă, netoxic pentru celula nervoasă și se elimină prin urină și bilă. Acest produs este asemănător cu produsul eliminat de bolnavii cu icter congenital Crigler-Najjar, cărora le lipsește glicuroniltransferaza (28). La prematur, expunerea la lumina albastră se recomandă să nu depășească 16 ore din 24 de ore. Controlul bilirubinemiei este bine să se facă de 2 ori pe zi sau chiar mai frecvent dacă bilirubinemia se apropie de pragul critic. Pe durata fototerapiei se va avea în vedere acoperirea nevoilor hidrice și electrolitice, mai sporite din cauza pierderii lor cutanate.

În legătură cu fototerapia, mai persistă unele temeri cu privire la un presupus efect al leucoderivatului de dislocare a bilirubinei de pe albumina plasmatică. Lucey (22) semnalează întîrzierea în creștere și reducerea duratei de viață a hematiilor la copiii expuși fototerapiei. Uneori s-a mai putut observa distensie abdominală și scaune diareice.

În ordinea eficienței mijloacelor terapeutice care accelerează maturizarea enzimatică și care cresc sinteza proteică la nivelul celulei hepatice și, prin aceasta, perfectează metabolismul bilirubinei, se numără Fenobarbitalul, nicetamida și acidul orotic.

Fenobarbitalul. În momentul de față, toți autorii sînt de acord că Fenobarbitalul nu are acțiune hepatotoxică, ci este unul dintre cele mai eficiente droguri care limitează consistent dezvoltarea icterului. La nivelul celulei hepatice, Fenobarbitalul stimulează mai multe etape ale metabolizării bilirubinei. Astfel, crește sinteza proteinelor acceptoare intrahepatocitare, crește activitatea glicuroniltransferazei (8, 9) și crește eliminarea BSP, deci a colerezei (15). La prematurii tratați cu Fenobarbital s-a mai remarcat creșterea sintezei factorilor de coagulare II, V, VII și X.

Cercetările de microscopie electronică au semnalat după tratamentul cu Fenobarbital dezvoltarea la nivelul ficatului a formelor netede ale reticulului endoplasmatic — ceea ce poate corespunde unei sinteze crescute de glicuroniltransferază — dilatarea capilarelor biliare — care exprimă probabil efectul coleretic — și absența aglomerărilor de pigment în capilare și pericapilare, comparativ cu martorii (15).

Scanned with OKEN Scanner

Între efectele adverse ale Fenobarbitalului, cel mai de temut este depresiunea respiratorie, care-l face aproape inutilizabil la nou-născuţii cu prematuritate avansată şi mai ales la prematurii cu insuficienţă respiratorie. Hipotermia şi edemele observate după administrarea Fenobarbitalului afectează mai puţin starea clinică a nou-născutului. Edemele sînt uşor de observat mai ales la nivelul orbitelor şi se explică prin acţiunea antidiuretică hipotalamo-hipofizară a Fenobarbitalului.

Profilaxia icterului metabolic prin administrare de Fenobarbital gravidei cu puţin înainte de naştere sau chiar în timpul travaliului s-a dovedit a fi eficientă (23). Dimpotrivă, Halag şi Sicignano au observat că Fenobarbitalul administrat la animalele gravide perturbă dezvoltarea fizică a fătului şi creşte mortalitatea perinatală. Această observaţie este explicată de faptul că Fenobarbitalul induce dezvoltarea mai multor enzime microzomale, între care hidroxilazele, esterazele, transferazele, reductaza etc. Dintre acestea, hidroxilazele metabolizează o serie de droguri şi aproape toţi hormonii steroizi (estriolul, androsteronul, cortizonul, testosteronul etc.). Scindarea 17-β-estriolului pare a fi responsabilă de hipotrofia produsului de concepţie şi de mortalitatea perinatală, deoarece acest produs hormonal determină creşterea uterului şi creşterea activităţii unor enzime, cum sînt fosfofructokinaza, aldolaza, piruvatkinaza.

Mecanismul molecular al fenomenului de inducţie enzimatică prin Fenobarbital nu este încă cunoscut.

Pentru anihilarea depresiei centrului respirator, Kintzel şi colab. (16) au asociat Fenobarbitalului Nicetamida. Rezultatele acestei asociaţii relevă nu numai anihilarea depresiei respiratorii, dar şi un efect aditiv, cu scăderea bilirubinemiei la valori de două ori mai mici decît valorile obţinute numai cu Fenobarbital. Afinitatea Fenobarbitalului şi Nicetamidei pentru albumină este mai mică decît a bilirubinei, ceea ce face ca să nu existe pericolul creşterii bilirubinei libere nelegate din sînge.

Mecanismul de inducţie enzimatică a Nicetamidei pare a consta în scindarea acesteia prin alfa-oxidare şi punerea în libertate a acidului nicotinic, care participă la sinteza cofermenţilor. Pe materialul de biopuncţie hepatică, expresia morfologică a asociaţiei Fenobarbitalului cu Nicetamida relevă hipertrofia reticulului endoplasmatic (15).

Fenobarbitalul se administrează în doză de 10 mg/kilocorp/zi, iar Nicetamida în doză de 100 mg/kilocorp/zi. Doza pe zi de Fenobarbital se divide în trei, patru prize, pentru a evita o somnolenţă prea intensă, iar doza de Nicetamidă se divide în 4—6 prize.

Scanned with OKEN Scanner

Plecînd de la faptul că la nou-născut timpul de înjumătățire al Fenobarbitalului este în jur de 7 zile, iar pericolul fenomenului de acumulare este mare, Gmyrek și colab. (12) au aplicat cu bune rezultate profilaxia în stoss a icterului metabolic, administrînd cîte 10 mg de Fenobarbital și 50 mg de Nicetamidă/kilocorp/doză. Pentru o cură, această doză se repetă de 4 ori la interval de 8 ore. Atît Fenobarbitalul, cît și Nicetamida se administrează la maturi pe cale bucală, iar la prematuri prin sondă.

Eficiența tratamentului cu inductori enzimatici depinde de precocitatea instituirii lui. Este bine să se înceapă tratamentul în prima zi sau cel mai tîrziu a doua zi de viață. Cea mai intensă scădere a bilirubinemiei după Fenobarbital și Nicetamidă se remarcă în ziua a 4-a—a 5-a de tratament.

Icterul hemolitic și, în general, toate icterele care au o evoluție rapidă nu beneficiază de tratamentul cu inductori enzimatici. Este greșită perseverarea în administrarea de Fenobarbital cînd bilirubinemia este la un prag ridicat sau se apropie de pragul critic.

Acidul orotic (fig. 3). Hinckel și colab. (15), au relevat că acidul orotic previne hiperbilirubinemia metabolică, la fel ca și Fenobarbitalul. Spre deosebire de Fenobarbital — care acționează atît la prematuri, cît și la maturi —, acidul orotic își manifestă

Acidul orotic (fig. 3). Hinckel și colab. (15) au relevat că acidului orotic asupra concentrației bilirubinei serice la nou-născuții maturi sugerează alt mecanism de acțiune decît inducția enzimatică, deoarece Fenobarbitalul, care este un inductor tipic (dovedit prin creșterea activității glicuroniltransferazei), acționează deopotrivă atît la maturi, cît și la prematuri (38). În plus, acidul orotic se mai deosebește de Fenobarbital și prin faptul că nu influențează sinteza factorilor de coagulare (17) și nu crește eliminarea BSP. La fel ca și Fenobarbitalul, acidul orotic nu are acțiune hepatotoxică. După tratamentul cu acid orotic nu s-au constatat modificări patologice ale transaminazelor, factorilor de coagulare, eliminării BSP sau bilirubinei libere nelegată din plasmă. Degenerescența grasă hepatică la copiii decedați a fost găsită în proporție de 17% la fel ca la cei care nu au primit tratament cu acid orotic. Electronomicroscopia biopunctatului hepatic evidențiază hipertrofia formațiunilor netede și granulare ale reticulului endoplasmatic ceea ce poate indica și o sinteză proteică sporită.

Punctul de vedere care a condus la încercarea utilizării acidului orotic (15) și a acidului aspartic (21) în terapia icterelor metabolice se bazează pe faptul că glicuronoconjugarea bilirubinei este împiedicată la nou-născut, așa cum am văzut mai sus, și de deficitul celulei hepatice în acid uridin-difosfoglicuronic. Acest

Scanned with OKEN Scanner

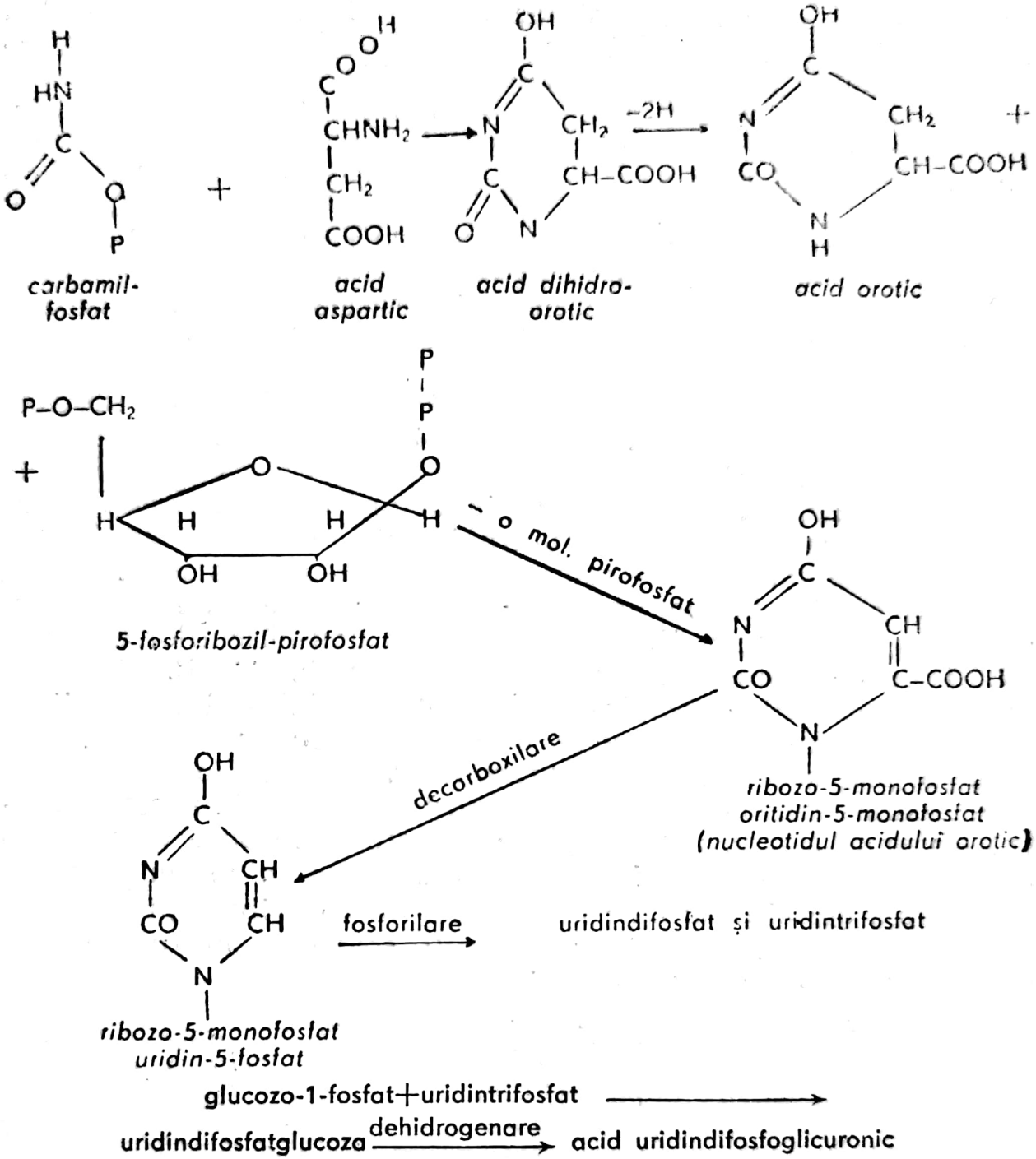


Fig. 3 — Acidul orotic.

coferment este format din acid glicuronic și un nucleotid. Nucleotidul conține o bază pirimidinică, acidul fosforic și riboza, iar acidul orotic este un produs intermediar în sinteza bazei pirimidinice. Baza de susținere a utilizării acidului orotic crește cînd se ține cont că acizii ribonucleic și dezoxiribonucleic sînt niște polinucleotizi. Acidul orotic poate fi un element de bază în structura

Scanned with OKEN Scanner

unor proteine de transport și enzime cu rol important în metabolismul bilirubinei. La rîndul său — acidul orotic, așa cum se vede în formulele de mai sus — rezultă din acidul aspartic și carbamilfosfat, prin intermediul unui șir de reacții. Administrînd acidul orotic, se economisește energia biologică, datorită scurtcircuitării șirului de reacții care se interpun între acidul aspartic și pirimidină.

Doza eficientă de acid orotic este 200 mg/kilocorp/24 de ore, divizată în 3—4 prize. Avantajul tratamentului cu acid orotic, în comparație cu cel cu Fenobarbitalul este mare, deoarece acesta nu deprimă respirația. Asociația acid orotic-Fenobarbital nu crește eficiența terapeutică.

Din datele noastre, acidul aspartic și chiar acidul orotic nu par a avea o acțiune semnificativă asupra hiperbilirubinemiei nou-născutului prematur (21).

Din cele de mai sus, reiese că inductorii enzimatici acționează eficient asupra icterului hiperbilirubinemic neonatal, numai dacă administrarea lor se face precoce. Așteptarea instalării icterului anulează efectul terapeutic al acestor medicamente. Aceasta impune căutarea unui mijloc de depistare a nou-născuților care vor face icter metabolic. Läuter, Gmyrek și colab. (11, 12), în urma analizei matematice complexe a 15 criterii clinice și 9 criterii de laborator, au relevat un indice de discriminare între nou-născuții care vor face și cei care nu vor face icter. Criteriile luate în studiu sînt: sexul, vîrsta mamei; numărul nașterilor; durata nașterii; scorul Apgar la 5 min. după naștere; hematoamele observate pe tegumentele nou-născutului; greutatea acestuia în g; lungimea în cm; durata gestației în zile; constelația incompatibilității sanguine AB0 și Rh între mamă și nou-născut; scăderea în greutate în primele 24 de ore; hematocritul; estrogenuria la mamă și nou-născut; bilirubina din meconiu și din serul copilului la 24 de ore după naștere, icterometria tegumentelor și zonele Kramer. Kramer împarte icterul tegumentelor, în raport cu progresiunea lui de la cap spre membre, în 5 zone și apreciază că aceste zone pot fi corelate cu nivelul bilirubinemiei. Astfel, zona 1 (cap și față) corespunde la 4—8 mg/100 ml, zona 2 (plus trunchi) la 5,4—12 mg/100 ml,

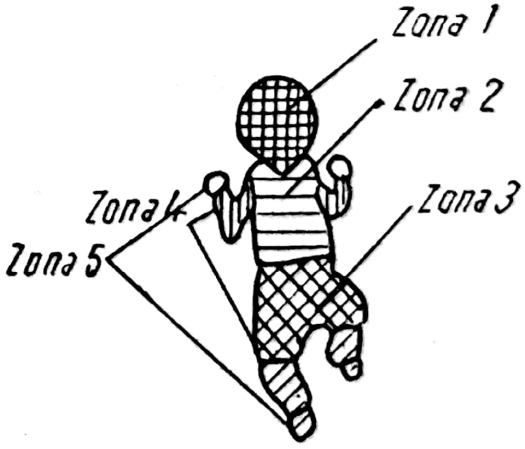


Fig. 4 — Zonele de extindere a icterului fiziologic (după Kramer).

Scanned with OKEN Scanner

zona 3 (plus abdomen, braţe şi coapse) la 8—12 mg/100 ml, zona 4 (plus antebraţe şi gambe) la 8—16 mg/100 ml, iar zona 5 (plus palme şi plante) corespunde la peste 15 mg/100 ml sînge.

Indicele de discriminare pentru prematuri, dedus de Gmyrek şi Läuter, rezultă din formula:

0,06×durata gestaţiei în zile+0,1×vîrsta în ani a mamei — 0,004×greutatea corporeală în g a nou-născutului — 1×zona Kramer la 24 de ore.

Cînd indicele este egal sau mai mic de 7,6, bilirubinemia prematurului va urca cu mare probabilitate peste 14 mg/100 ml.

Pentru maturi, autorii au construit nomograma din fig. 5. Cu ajutorul a trei date asupra copilului — zona de extindere a icterului, lungimea corpului şi constelaţia AB0 — se află un punct pe nomogramă. Dacă punctul este deasupra liniei de constelaţie AB0, nou-născutul va face cu mare probabilitate o bilirubinemie de peste 16 mg/100 ml.

Autorii de mai sus (13) au arătat că icterul metabolic al nou-născutului mai poate fi prevăzut cînd estrogenuria maternă,

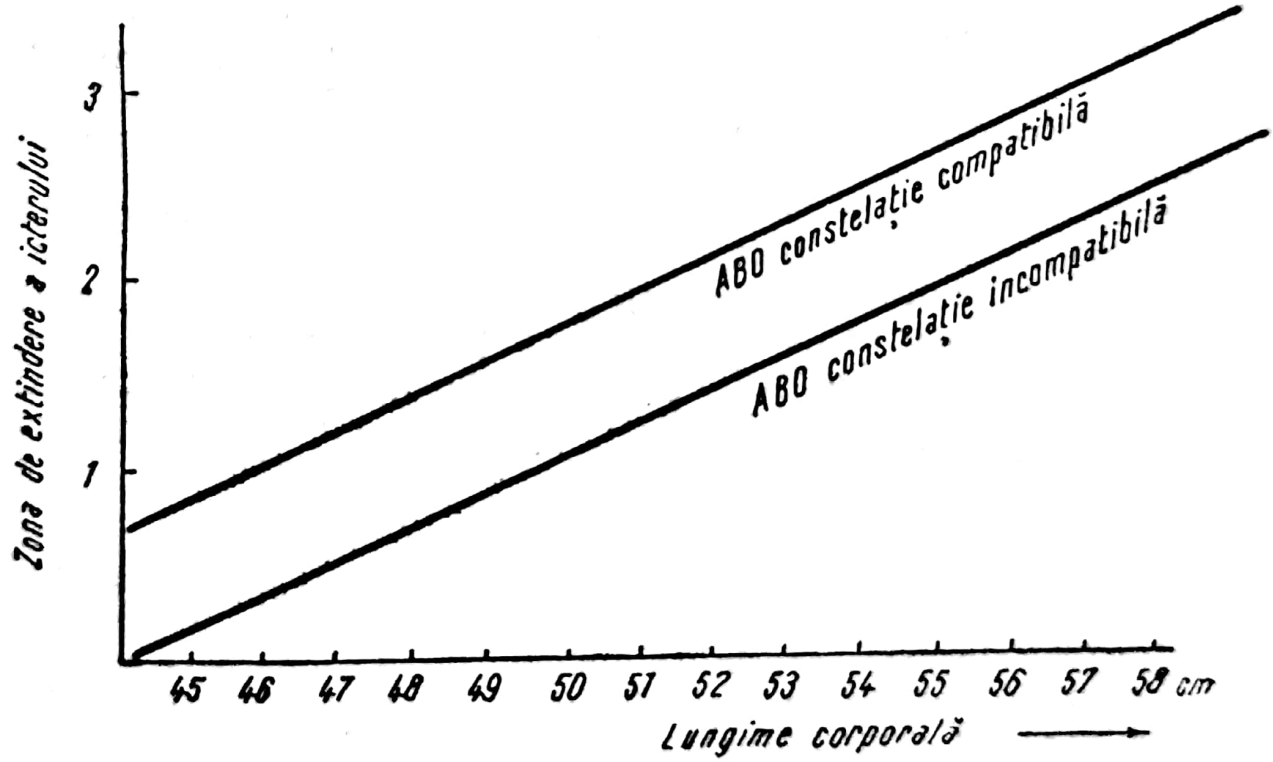


Fig. 5. — Nomogramă pentru prevederea gradului hiperbilirubinemiei ≥ 16 mg/100 ml) la nou-născuţi maturi (după Gmyrek şi Läuter). Exemplul nou-născutului G.: lungimea la naştere — 53 cm; extinderea icterului la vîrsta de 24 ore — zona 2; grupa sanguină a mamei — B, a copilului — AB. Punctul de întretăiere este situat deasupra liniei de incompatibilitate AB0. *Prognoza* — de aşteptat o hiperbilirubinemie de peste 16 mg/100 ml. În cazul de faţă a fost de 18,4 mg/100 ml.

Scanned with OKEN Scanner

determinată cu 4 săptămîni înainte de naştere (după metoda lui Ittrich), depăşeşte 50 mg/24 de ore. În primele 24 de ore au găsit o corelaţie asemănătoare şi între estrogenuria din urina unei micţiuni a nou-născutului şi hiperbilirubinemia ulterioară. La baza acestei corelaţii stau constatările lui Lathe (20), Adlard, Jones etc., care au demonstrat că hormonii sexuali: estriolul, pregnandiolul, pregnandiolglicuronidul, dehidroepiandrosteronul, inhibă procesul de glicuronidare a bilirubinei la nivelul hepatocitului. Ar fi posibil ca dezvoltarea metabolismului bilirubinei la nivelul ficatului fetal să fie inhibată tocmai de nivelul crescut al hormonilor estrogeni şi gestageni. Surplusul de hormoni este eliminat de nou-născut numai în primele 7 zile de viaţă. Eliminarea acestora se face numai după o prealabilă glicuronoconjugare. În ceea ce priveşte creşterea concentraţiei sanguine a acestor produşi steroidieni prin alimentaţia naturală a nou-născutului, aceasta nu pare a fi semnificativă, după părerea celor mai mulţi autori.

II.6.2.1. ICTERUL CRIGLER-NAJJAR

Această boală debutează în primele 2 zile după naştere prin icter cu bilirubinemie neconjugată. Cauza icterului este deficitul congenital de glicuroniltransferază. Acest deficit poate fi parţial sau total (1).

Forma de boală cu deficit parţial are modul de transmisie dominant, iar forma cu deficit total se transmite autosomal recesiv.

Tratamentul bolii Crigler-Najjar cu deficit total de glicuroniltransferază se face prin fototerapie, iar tratamentul formei de boală cu deficit parţial se face cu Fenobarbital 5 mg/kilocorp/zi.

Complicaţia cea mai de temut în boala Crigler-Najjar şi mai ales în forma cu deficit total de glicuroniltransferază este icterul nuclear.

II.6.3. ICTERUL HEMOLITIC PRIN DEFICIT ENZIMATIC ERITROCITAR

Între icterele prin hiperbilirubinogeneză se numără şi tulburările metabolice ereditare şi tranzitorii la nivelul eritrocitului. Aceste tulburări scurtează durata de viaţă a hematiilor, mărind hemoliza. Clinic, se manifestă în perioada neonatală sau mai tîrziu, spontan sau revelate de administrarea unor medicamente. În continuare, amintim cîteva dintre particularităţile structurale şi metabolice ale eritrocitului.

Hematiile nu conţin depozite de hidraţi de carbon, sînt lipsite de nucleu, ribozomi şi mitocondrii. Sursa energetică a hematiilor

Scanned with OKEN Scanner

determinată cu 4 săptămîni înainte de naștere (după metoda lui Ittrich), depășește 50 mg/24 de ore. În primele 24 de ore au găsit o corelație asemănătoare și între estrogenuria din urina unei micțiuni a nou-născutului și hiperbilirubinemia ulterioară. La baza acestei corelații stau constatările lui Lathe (20), Adlard, Jones etc., care au demonstrat că hormonii sexuali: estriolul, pregnandiolul, pregnandiolglicuronidul, dehidroepiandrosteronul, inhibă procesul de glicuronidare a bilirubinei la nivelul hepatocitului. Ar fi posibil ca dezvoltarea metabolismului bilirubinei la nivelul ficatului fetal să fie inhibată tocmai de nivelul crescut al hormonilor estrogeni și gestageni. Surplusul de hormoni este eliminat de nou-născut numai în primele 7 zile de viață. Eliminarea acestora se face numai după o prealabilă glicuronoconjugare. În ceea ce privește creșterea concentrației sanguine a acestor produși steroidieni prin alimentația naturală a nou-născutului, aceasta nu pare a fi semnificativă, după părerea celor mai mulți autori.

II.6.2.1. ICTERUL CRIGLER-NAJJAR

Această boală debutează în primele 2 zile după naștere prin icter cu bilirubinemie neconjugată. Cauza icterului este deficitul congenital de glicuroniltransferază. Acest deficit poate fi parțial sau total (1).

Forma de boală cu deficit parțial are modul de transmisie dominant, iar forma cu deficit total se transmite autosomal recesiv.

Tratamentul bolii Crigler-Najjar cu deficit total de glicuroniltransferază se face prin fototerapie, iar tratamentul formei de boală cu deficit parțial se face cu Fenobarbital 5 mg/kilocorp/zi.

Complicația cea mai de temut în boala Crigler-Najjar și mai ales în forma cu deficit total de glicuroniltransferază este icterul nuclear.

II.6.3. ICTERUL HEMOLITIC PRIN DEFICIT ENZIMATIC ERITROCITAR

Între icterele prin hiperbilirubinogeneză se numără și tulburările metabolice ereditare și tranzitorii la nivelul eritrocitului. Aceste tulburări scurtează durata de viață a hematiilor, mărind hemoliza. Clinic, se manifestă în perioada neonatală sau mai tîrziu, spontan sau revelate de administrarea unor medicamente. În continuare, amintim cîteva dintre particularitățile structurale și metabolice ale eritrocitului.

Hematiile nu conțin depozite de hidrați de carbon, sînt lipsite de nucleu, ribozomi și mitocondrii. Sursa energetică a hematiilor

Scanned with OKEN Scanner

o constituie glucoza, luată din plasmă pe bază de gradient, fără participarea insulinei. În lipsa mitocondriilor, degradarea glucozei se face pe calea anaerobă a ciclului Emden-Meyerhof în spațiul solubil citoplasmatic al eritrocitului. 90% din glucoză se degradează anaerob, și numai 10% pe calea șuntului pentozofosfatic.

Integritatea morfologică și funcțională a hematiilor este în strînsă legătură cu cantitatea de ATP și NADP redus. Din glicoliza anaerobă, rezultă 2 molecule de ATP dintr-o moleculă de glucoză. Reducerea NADP în NADPH are loc prin degradarea glucozei pe calea șuntului pentozofosfatic. În continuare, prin oxidarea NADPH are loc transformarea glutationului oxidat în glutation redus și a methemoglobinei în hemoglobină. Glutationul redus oprește degradarea hemoglobinei în coleglobină, iar hemoglobina fixează și transportă oxigenul. Deficitul de glucozo-6-fosfatdehidrogenază (G-6-PD) scade producția de NADPH și alterează sistemele redox NADPH-dependente, ducînd la degradarea eritrocitului.

La nou-născut, activitatea G-6-PD este crescută, scade după 2 săptămîni de viață și ajunge la valorile adultului la sfîrșitul primului trimestru de viață. Activitatea G-6-PD este accentuată de asemenea la nou-născuții prematuri și la cei cu hipoxie.

Cele mai studiate enzime eritrocitare sînt: piruvatkinaza, triozofosfatizomeraza, 2,3-difosfogliceromutaza, glucozo-6-fosfatdehidrogenaza, 6-fosfogluconatdehidrogenaza, glutationreductaza. Enzimopatiile incriminate mai frecvent în determinismul icterului hemolitic neonatal sînt deficitul de G-6-PD și piruvatkinază.

II.6.3.1. ICTERUL HEMOLITIC PRIN DEFICIT DE G-6-PD

Enzimopatia se transmite ereditar legată de cromozomul X. Forma severă, homozigotă, apare la băieți și mai rar la fete (XX), iar forma intermediară apare la fete heterozigote (Xx).

Simptoame. Debutează în primele 3—4 zile de viață sau mai tîrziu, în primele luni de viață, prin icter, anemie, splenomegalie, în afara unei incompatibilități sanguine fetomaterne. Episodul hemolitic durează aproximativ 7—12 zile și se încheie spontan, odată cu dispariția eritrocitelor vechi, mai fragile. Criza hemolitică poate apare spontan, dar cel mai adesea este indusă de medicamente: antimalarice, antipiretice, analgezice, vitamina K sintetică, sulfone, sulfonamide, naftalină etc.

Hematologic. Se constată anemie normocromă, corpusculi Heinz intraeritrocitari, reticulocitoză și hiperbilirubinemie indirectă. Testul de autohemoliză este ușor crescut și se corectează prin adău-

Scanned with OKEN Scanner

garea de glucoză și ATP. Autohemoliza se urmărește timp de 48 de ore după incubarea la temperatura de 37°. Precizarea diagnosticului se face prin evaluarea activității G-6-PD — evaluare indirectă pe baza determinării NADPH (testul de reducere a methemoglobinei, testul de stabilitate a glutationului etc.).

Tratamentul icterului și anemiei se face prin fototerapie sau exsanguinotransfuzie.

II.6.3.2. ICTERUL PRIN DEFICIT DE PIRUVATKINAZĂ

Piruvatkinaza catalizează transformarea fosfoenolpiruvatului în piruvat, soldată cu formarea de ATP.

Enzimopatia este mai rară și se transmite recesiv autosomal.

Clinic, se manifestă precoce, imediat după naștere, prin anemie, icter cu evoluție rapidă și splenomegalie.

Hematologic, testul de autohemoliză crescut și prezența sferocitelor pun problema diagnosticului diferențial cu boala Minkovski-Chauffard. Corectarea numai parțială a testului de autohemoliză prin adaos de glucoză și testarea activității piruvatkinazei permit precizarea diagnosticului.

În perioada neonatală, tratamentul vizează combaterea hiperbilirubinemiei și anemiei, prin exsanguinotransfuzie; ulterior se încearcă splenectomia.

În perioada neonatală se mai pot întîlni ictere hemolitice tranzitorii induse de hipovitaminoza E (picnocite în proporție de 5—50%), hipoglicemie și administrarea de vitamina K sintetică. Ultima formă de icter este evitată prin administrarea de vitamina K_1 în doze mici de 1 mg/kilocorp.

II.6.4. ICTERUL MECANIC CONGENITAL

O formă rară de icter obstructiv neonatal este determinată de atrezia congenitală a căilor biliare. Maldezvoltarea congenitală a căilor biliare este însoțită de obicei de atrezia căilor extrapancreatice, cu care au o origine embrionară comună.

Simptoamele clinice, biologice și histopatologice ale atreziei de căi biliare sînt foarte greu de diferențiat de cele din hepatita neonatală cu evoluție atreziantă (vezi hepatita neonatală). Pentru atrezia congenitală de căi biliare pledează debutul precoce, de la naștere, al icterului, în timp ce în hepatita neonatală icterul apare după 3 săptămîni de la naștere. Pentru diagnosticul diferențial un rol important îl are determinarea α-fetoproteinei serice. Absența ei după prima săptămînă de viață pledează pentru atrezia congenitală de căi biliare; în hepatita neonatală valorile α-fetopro-

Scanned with OKEN Scanner

teinei serice depăşesc 4 mg/100 ml. În cadrul diagnosticului diferenţial, se va mai avea în vedere rubeola, herpesul neonatal, citomegalia, toxoplasmoza, sindromul de bilă groasă, erorile înnăscute de metabolism (fructozemia, tirozinemia, galactozemia).

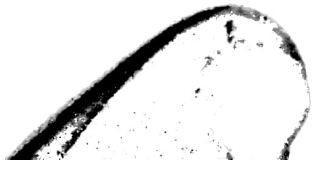
Tratament. Pentru instituirea unui tratament chirurgical, se pune problema precizării diagnosticului în primele 3 luni de viaţă, înainte de instalarea cirozei hepatice. Eficienţa unei corecţii chirurgicale este rară şi depinde de extinderea malformaţiei pe căile biliare extrahepatice. Tratamentul simptomatic constă în administrarea de vitamine sub formă hidrosolubilă (vitamina K — 3 mg/zi, vitamina D — 1 000 u/zi) şi regim alimentar compus din glucide, proteine şi trigliceride cu lanţ mediu. În cazurile de atrezie intrahepatică a căilor biliare şi de imposibilitate a corecţiei chirurgicale a malformaţiei căilor extrahepatice, supravieţuirea copilului poate dura între 1 an şi doi ani.

II.6.5. ICTERUL INFECŢIOS BACTERIAN

Cauza cea mai frecventă a hepatitelor bacteriene ale nou-născutului o constituie septicemia. Icterul, ca simptom al infecţiei septice, survine în 30—60% din cazuri. În raport cu vîrsta nounăscutului, apariţia icterului infecţios are două semnificaţii clinice. În perioada neonatală precoce, icterul constituie un simptom de gravitate extremă, anunţînd decesul în următoarele 1—3 zile. După prima săptămînă de viaţă, apariţia icterului sau intensificarea icterului fiziologic preexistent are o semnificaţie revelatoare pentru infecţie. Alături de icter, alte criterii clinice semnificative pentru prezenţa infecţiei sînt: tenta teroasă a tegumentelor, hepatosplenomegalia, manifestările neurologice (hiporeflectivitate, crize de cianoză, convulsii) şi contextul infectant perinatal.

În cadrul contextului infectant perinatal, se va avea în vedere infecţia maternă din ultimele săptămîni de sarcină, ruptura prematură a membranelor amniotice, naşterea laborioasă, manevrele infectante obstetricale, infecţia ombilicală şi manevrele de reanimare ale nou-născutului.

Etiologie. Germenii mai frecvent izolaţi din sînge, urină, scaun, conţinutul gastric, secreţia faringiană şi de pe tegumente au fost bacilul coli, stafilococul, streptococul, bacilul piocianic şi *Proteus*. Hemocultura pozitivă se întîlneşte la 90% din cazurile de icter infecţios. Poarta de intrare a germenilor este, în perioada prenatală, cel mai adesea hematogenă, mai tîrziu aceasta este reprezentată de căile respiratorii superioare, tubul digestiv şi plaga ombilicală.



Scanned with OKEN Scanner

Mecanismul patogenetic al icterului infecţios are la bază hemoliza şi lezarea celulei hepatice.

Biologic, în icterul infecţios predomină bilirubinemia indirectă, urina este intens colorată (în mod normal urina este incoloră în primele 2 zile de viaţă), scaunele sînt mai mult sau mai puţin decolorate. Leucocitoza este crescută edificatoriu numai în icterul neonatal tardiv.

Tratament. Ţinînd cont de semnificaţia gravă a icterului infecţios bacterian, se impune antibioterapia de mare urgenţă. Pînă la obţinerea rezultatului examenului bacteriologic şi a antibiogramei tratamentul antibiotic se adresează bacililor gramnegativi şi stafilococului. În prezent se administrează una din asociaţiile: ampicilină+Colimicină; Ampicilină+Gentamicină; Ampicilină+Kanamicină, la care, în raport cu gravitatea şi de agentul etiologic (stafilococ) se poate adăuga Oxacilina. Dozele pe zi şi kilocorp sînt de 50—200 mg pentru Ampicilină şi Oxacilină, de 50 000—100 000 pentru Colimicină, 15 mg pentru Kanamicină şi de 3—5 mg pentru Gentamicină.

Pentru combaterea şocului circulator, se vor face perfuzii cu Rheomacrodex 10 ml/kilocorp şi apoi glucoză 5—10% şi ser fiziologic în proporţie de 6 : 1, 60—80—100 ml/kilocorp/zi pentru primele 7 zile de viaţă. Oxigenoterapia, combaterea acidozei (în raport cu deficitul de baze, cu soluţie de bicarbonat 1,4—4,2%) şi profilaxia coagulării intravasculare diseminate cu heparină (1—2 mg/kilocorp/zi în raport cu dinamica factorilor consumabili ai coagulării: trombocite, F I, V, VIII) sînt de mare importanţă pentru eficienţa tratamentului.

BIBLIOGRAFIE

1. **Arias I. M., Gartner L. M., Cohen M.** şi colab. — Amer. J. Med., 1969, 47, 395.
2. **Alessandrescu D., Rusu O., Popa M. M.** — Valoarea raportului lecitină sfingomielină în lichidul amniotic pentru aprecierea riscului fetal, în: Studii şi cercetări, Ed. medicală, Bucureşti, 1974, p. 192.
3. **Bakken A.** — Acta paediat. scand., 1970, 59, 153.
4. **Brodersen R., Hermann L. S.** — Lancet, 1963, 1, 1 242.
5. **Brown A. K., Zuelzer W.** — J. clin. Invest., 1958, 37, 332.
6. **Centene J., Henrion R.** — Vieméd., 1973, 10, 1 093.
7. **Cremer F., Perryman F., Richards D.** — Lancet, 1958, 1, 1 094.
8. **Catz C., Yaffe S. J.** — Amer. J. Dis. Child., 1962, 104, 516.
9. **Crigler J. F., Cold N. I.** — J. clin. Invest., 1967, 46, 1 047.
10. **Franken F. H., Hagelskamp W.** — Dtsch. med. Wschr., 1970, 1 613.
11. **Gmyrek D., Läuter J., Cario W. R., Syllm-Rapaport** — Dtsch. Ges. Wes., 1973, 2, 88.
12. **Gmyrek D., Bunke H., Cario W. R., Daberkow H., Läuter J., Weh L., Syllm-Rapaport** — Kinderärzt. Praxis, 1973, 4, 174—190.

Scanned with OKEN Scanner

13. **Gmyrek D.** şi colab. — Dtsch. Ges. Wes., 1972, 20, 929—936.
14. **Henrion R., Cedard L., Centene J.** — Vie méd., 1973, 10, 1 083.
15. **Hinkel G. K., Kintzel H. W., Schwarze R.** — Dtsch. Ges. Wes., 1972, 51, 2 414—2 420.
16. **Kintzel W. H., Schwarze R., Hinkel G. K.** — Dtsch. Ges. Wes., 1971, 51, 2 424—2 428.
17. **Kintzel H. W., Hinkel G. K., Schwarze R.** — Acta paediat. Scand., 1971, 60, 1—5.
18. **Levillain P., Odievre M., Luzeau R.** — Biochem. biophys. Acta, 1972, 264, 538.
19. **Levy J., Gaimatan Z., Arias J.** — New Engl. J. Med., 1970, **283**, 21, 1 136.
20. **Lathe G. H., Walker M.** — Quart. J. exp. Physiol., 1958, **43**, 257.
21. **Lupea I.** — Aspatofortul şi hiperbilirubinemia prematurului (nepublicată).
22. **Lucey Y.F.** — J. Exp. Med., 1973, 1, 3, 147—152.
23. **Maurer F., Wolff J. A., Finster M.** şi colab. — Lancet, 1968, 2, 122.
24. **Nocton F.** — Rev. prat. (Paris), 1973, **55**, 3, 4 995—5 015.
25. **Odièvre M.** — Rev. Prat. (Paris), 1973, 3, 55, 4 879—4 891.
26. **Odièvre M.** — Rev. Prat. (Paris), 1973, **55**, 3, 4 975—4 995.
27. **Odell G. B.** — J. Pediat., 1959, 55, 268.
28. **Ostrow J. D.** — Gastroenterology, 1969, 56, 400.
29. **Prişcu Alice, Ciofu Carmen** — Icterul colostatic neonatal, în: Asistenţa mamei şi copilului, 1974, Bucureşti, p. 258.
30. **Ploussard J. P., Lestradet H.** — Rev. Pédiat., 1970, **VI**, 1, 1 243.
31. **Renaud R., Schumacher J. C., Van Lierde M.** — Rev. Prat. (Paris), 1973, 23, 1 763.
32. **Rusu O., Popa M. M., Taulescu Gh.** şi colab. — Influenţa fototerapiei asupra bilirubinei la nou-născut în: Asistenţa mamei şi copilului, Ed. medicală, Bucureşti, 1974, p. 198.
33. **Rosta Janos, Beckefi D.** — Orov. Hetil., 1972, 5, 2 999—3 004.
34. **Reys H., Levy J., Gatmaitan Z.** — Proc. nat. Acad. Sci (Wash.), 1969, 64, 168.
35. **Sender A., Dehan M.** — Rev. Prat. (Paris), 1973, **55**, 3, 4 891— 4 929.
36. **Santarelli J., Duvval C.** — Rev. Prat. (Paris), 1973, 23, 1 733.
37. **Sender A.** — Rev. pédiat., 1972, 8, 413.
38. **Schwarze R., Kintzel H. W., Hinkel G. K.** — Akta paediat. scand., 1971, 60, 705—708.
39. **Schmidt R.** — Med. Prizma, 1972, 1.
40. **Schenker S., Pawber N. H., Schmid R.** — J. clin. Invest., 1964, 43, 32.
41. **Thaler M., Genes D., Bakken A. F.** — J. pediat. Res., 1971, 6, 197.
42. **Takatera Y.** — Acta neonat. Jap., 1972, 8, 2, 311—320.
43. **Yeung C., Field C. E.** — Lancet, 1969, II, 135.

II.7. SINDROMUL HEMORAGIC AL NOU-NĂSCUTULUI

II.7.1. PARTICULARITĂŢI ALE HEMOSTAZEI LA FĂT ŞI NOU-NĂSCUT

Timpul parietal. Marele prematur are o accentuată fragilitate vasculară. Peteşiile numeroase care apar la proba ventuzei sînt o dovadă a acestei fragilităţi. Timpul de sîngerare este de asemenea prelungit şi este legat în parte de imaturitatea funcţională a trombocitelor.

Scanned with OKEN Scanner

Nou-născutul la termen are o ușoară fragilitate vasculară, dar de scurtă durată, și anume proba garoului sau ventuzei este pozitivă numai în primele ore de viață. În ceea ce privește timpul de sîngerare, limitele acestuia sînt cuprinse între 1 min. 30 sec. și 5 min. 30 sec. (11).

Trombocitele. Numărul trombocitelor variază după metoda de laborator utilizată. În general, pentru nou-născutul la termen, cifrele variază în jurul limitei 251 000±68 000, iar pentru nou-născutul prematur în jur de 220 000±68 000 (4). Medoff (17) găsește la prematurii cu greutatea sub 2 000 g valori mai mici, cuprinse între 120 000 și 100 000/mm³.

Dacă numărul trombocitelor la nou-născutul matur și prematur nu diferă prea mult de adult, cînd tehnica de laborator este executată riguros, s-au constatat în schimb deosebiri importante în ceea ce privește funcțiile acestora. Astfel, este scăzută agregabilitatea plachetară în prezența ADP, colagenului și trombinei. De asemenea, este scăzută activitatea factorului 3 și retractilitatea cheagului (18). Aceste defecțiuni funcționale plachetare sînt cu atît mai accentuate cu cît gradul de prematuritate este mai mare și constituie ceea ce se mai numește „trombastenia tranzitorie" a prematurului.

Coagularea și factorii plasmatici ai coagulării. În perioada embrionară, sîngele este incoagulabil. La sfîrșitul perioadei embrionare, testele globale ale coagulării devin asemănătoare adultului.

La prematuri (2), ca și la maturi (Souchon), testele globale de coagulare (testul de toleranță la heparină și tromboelastograma) indică cel mai adesea o hipercoagulabilitate sanguină. Deși hemostaza prematurului nu diferă prea mult de cea a nou-născutului la termen, totuși o maturare progresivă a hemostazei pare a fi prezentă pe toată durata sarcinii.

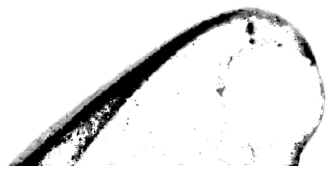
În privința timpului de trombină, toți autorii sînt de acord că este prelungit la nou-născutul normal. Se știe că acest test indică transformarea fibrinogenului în fibrină și depinde de cantitatea și calitatea fibrinogenului, de prezența factorilor antitrombinici și a produșilor de dezintegrare a fibrinogenului din plasmă (PDF). Prelungirea acestui timp nu este consecința acțiunii antitrombinei adevărate, ci mai degrabă este condiționată de nivelul crescut de PDF din plasma normală sau de natura particulară a fibrinogenului. După datele multor autori, se acceptă că nou-născuții au un fibrinogen special, care se transformă în fibrină, sub acțiunea trombinei, mult mai lent decît fibrinogenul adultului, iar cheagul format este mai friabil. Fibrinogenul special sau fetal, prin analogie cu Hb fetală, diferă de fibrinogenul de tip adult și din punct

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul XI

Limita inferioară a valorilor normale a factorilor de coagulare la nou-născutul matur (exprimate în procente față de activitatea factorilor de la adult)

Ziua	1	2—8	8—10 zile	Virsta normalizării
Complexul protrombinic (testul Quick)	12—45%	15—35%	50—70%	
F II	20%	15%	50%	12 luni
F VII+X	25%	18%	50%	4 luni
F V	70%	60%	80%	încă de la vîrsta fetală de 15 săptămîni
Tromboplastinoformarea endogenă: t. cefalină-kaolină	45— 70 sec. la nou născut la termen și 70—145 sec. la prematur			
t. consumului de protrombină	17 sec. valorile inferioare sînt patologice			
F XII	25%	25%	80%	10 zile
F XI	30%	30%	30%	5 zile
F IX	15%	15%	25%	3 luni
F VIII	50%	60%	80%	
Timpul de trombină (f. alungit)	15—180 sec.	(După Bleyer, 11—17 sec. la prematur și 10—16 sec. la matur. La adult: 12—17 sec.)		
F I (fibrinogen)	2,7—1,5 g/l			la naștere
F XIII (F S F)	100%			la naștere



de vedere structural. Astfel au fost evidenţiate cromatografic 3 peptide cu viteză de migrare diferită de a adultului (15).

În contrast cu testele globale ale coagulării, care sînt normale, factorii separaţi ai coagulării din plasma nou-născuţilor au în cea mai mare parte o activitate scăzută. Activitatea scăzută manifestă factorii II, VII, IX, X, XI şi XII, în timp ce factorii I, V, VIII şi XIII (?) au încă de la naştere valori asemănătoare adulţilor (vezi tabelul XI). De menţionat este faptul că factorii plasmatici ai coagulării nu traversează placenta de la mamă la făt (4). Grupul de factori II, VII, IX şi XI ating valorile adultului numai după primul trimestru de viaţă, iar factorii VIII, X şi XII se normalizează în primele 10 zile de viaţă extrauterină.

Pînă în prezent hipercoagulabilitatea globală nu are încă o explicaţie plauzibilă.

Din datele mai multor autori, reiese că valorile normale ale activităţii factorilor de coagulare variază în limite foarte largi, ceea ce face dificilă interpretarea solitară a acestora şi impune urmărirea lor dinamică în condiţii patologice.

După datele lui Bleyer, numai 3 dintre factorii de coagulare au limita inferioară a activităţii mai scăzută la prematur decît la nou-născutul la termen; astfel, F V este 50%, F VIII 20% şi F IX 10%.

II.7.2. HEMOSTAZA ŞI EXPLORAREA EI

Coagularea şi fibrinoliza sînt procese enzimatice complexe şi aparent antagonice, care, în condiţii fiziologice, se află într-un echilibru dinamic. Ca şi în alte sisteme enzimatice, şi în sistemul de coagulare-fibrinoliză întîlnim o serie de activatori şi de inhibitori. Coagularea împiedică sîngerările condiţionate de întreruperea continuităţii vaselor sanguine, în timp ce fibrinoliza remaniază şi distruge cheagurile sau trombii fibrinoşi, în vederea menţinerii sau restabilirii cursului normal al sîngelui în patul vascular.

Oprirea spontană a unei sîngerări (hemostaza) are o fază provizorie (parietală), o fază definitivă sau coagularea propriu-zisă şi o fază trombodinamică sau de remaniere a cheagului.

II.7.2.1. HEMOSTAZA PROVIZORIE

Hemostaza provizorie constă din vasoconstricţia reflexă şi formarea dopului alb plachetar la nivelul leziunii. Dopul plachetar rezultă din adeziunea şi agregarea trombocitelor sub acţiunea ADP

Scanned with OKEN Scanner

eliberat de colagenul subendotelial de la nivelul leziunii vasculare. În continuare, trombocitele fuzionează între ele (metamorfoza vîscoasă) într-o masă impermeabilă, fenomen indus de urmele de trombină ce se formează pe calea sistemului extrinsec al coagulării.

II.7.2.2. HEMOSTAZA DEFINITIVĂ SAU COAGULAREA PROPRIU-ZISĂ

Această fază aparţine factorilor plasmatici ai hemostazei şi constă în formarea trombusului de fibrină, rezultat din succesiunea a trei etape enzimatice:

a) formarea tromboplastinei;
b) formarea trombinei;
c) formarea fibrinei.

a) Formarea *tromboplastinei* este necesară transformării protrombinei în trombină. Tromboplastina activă ia naştere pe 2 căi: exogenă sau extrinsecă şi endogenă sau intrinsecă.

Pe calea exogenă, rezultă tromboplastina tisulară, din lipoproteina eliberată de celulele ţesutului lezat şi activată de factorii VII, X şi V, în prezenţa Ca ionizat.

Calea endogenă a tromboplastinogenezei constă din declanşarea activării succesive în lanţ a factorilor XII, XI, IX, VIII, X, V, în urma contactului cu ţesuturile lezate. Factorii XII şi XI, care se activează la atingerea ţesuturilor lezate, mai poartă şi numele de factori de contact. Pentru formarea tromboplastinei endogene, mai este nevoie, în afară de aceşti factori plasmatici, şi de factorul 3 trombocitar şi de prezenţa Ca ionizat. Factorul 3 trombocitar este un fosfolipid, pe care îl expulzează trombociţii în timpul metamorfozei vîscoase.

Din cele de mai sus, rezultă că la tromboplastinogeneza exogenă participă 2 factori proprii, lipoproteina tisulară sau factorul III şi factorul VII plasmatic, iar pentru tromboplastinogeneza endogenă participă 4 factori proprii: XII, XI, IX şi VIII. Factorii X şi V, ca şi ionii de Ca, sînt comuni ambelor căi (vezi schema din fig. 6).

Este de menţionat faptul că, din punct de vedere cantitativ, tromboplastina endogenă are rolul preponderent în formarea fibrinei.

b) *Trombina* rezultă din protrombină, sub acţiunea tromboplastinelor active (exogenă şi endogenă), în prezenţa ionilor de Ca.

c) *Fibrina* se formează din fibrinogenul plasmatic, sub acţiunea trombinei şi a factorului XIII. Sub acţiunea trombinei — en-

Scanned with OKEN Scanner

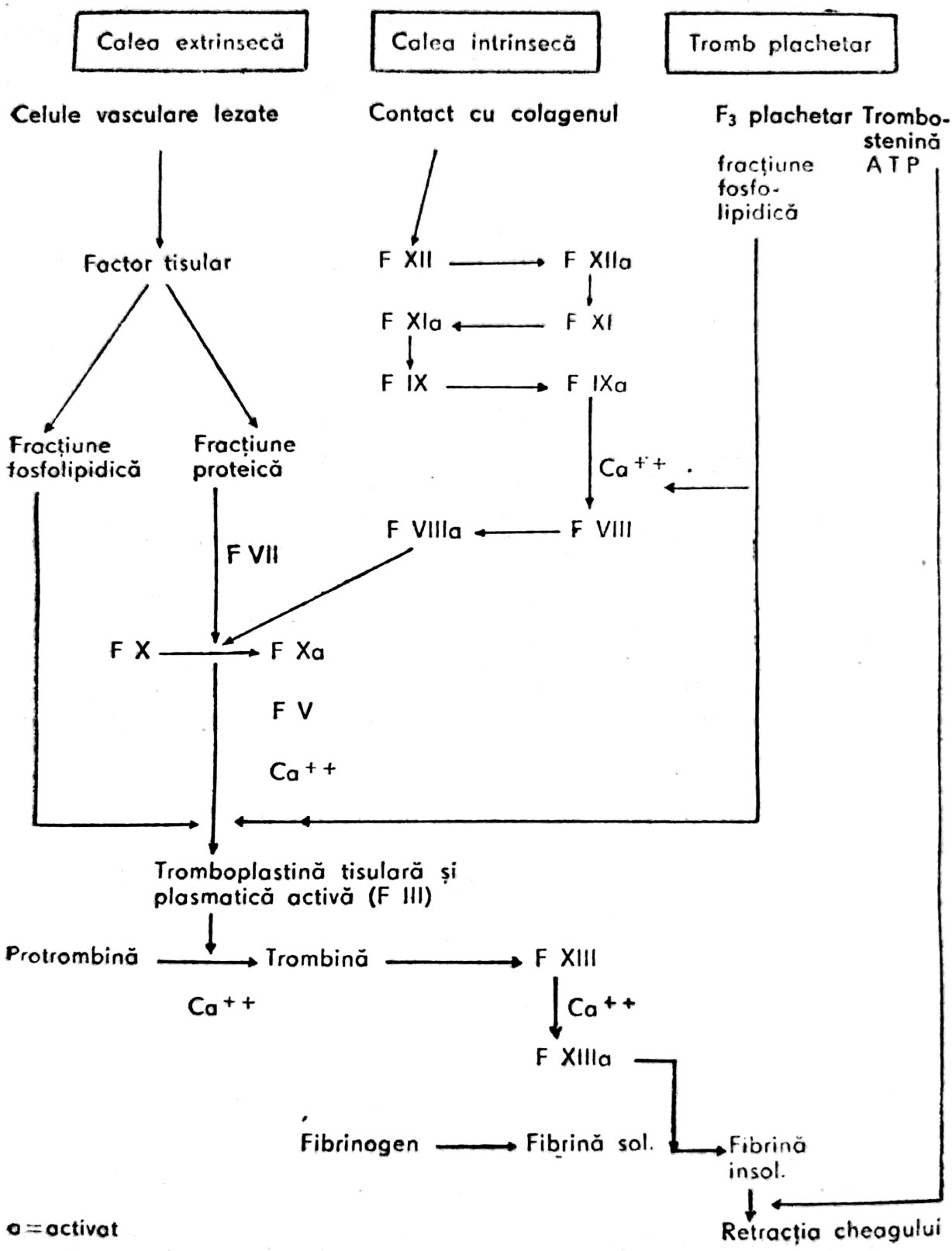


Fig. 6 — **Schema mecanismului coagulării.**

Scanned with OKEN Scanner

zimă proteolitică — fibrinogenul este scindat în monomeri de fibrină și fibrinopeptide A, B. Apoi, monomerii sînt polimerizați stabil în rețea de fibrină de către factorul XIII activat. Activarea prealabilă a factorului XIII este realizată de trombină, în prezența Ca ionic.

Inhibitorii coagulării sînt grupați în antitromboplastine și antitrombine. Antitromboplastinele pot interfera un singur factor al tromboplastinogenezei sau tromboplastina deja formată.

La nou-născut, datele în legătură cu nivelul crescut de antitrombină III (factorul heparinic sau antitrombina adevărată) și antitrombină VI (produși de dezintegrare a fibrinogenului și fibrinei) sînt contradictorii. P.D.F., la fel ca și fibrina, absorb trombina și-i scad nivelul plasmatic.

II.7.2.3. FAZA TROMBODINAMICĂ SAU DE REMANIERE A CHEAGULUI

Această fază a coagulării are două procese esențiale: structurarea fibrinei și liza ei.

Structurarea cheagului constă în retracția pasivă a fibrelor de fibrină și a agregatelor plachetare, sub acțiunea proteinei contractile (trombostenina) expulzate de trombocite în timpul metamorfozei vîscoase. Trombostenina se contractă numai în prezența compușilor macroergici (ATP).

Fibrinoliza (vezi schema din fig. 7) se produce sub acțiunea unei enzime proteolitice din plasmă, plasmina, unde se găsește ca precursor sub formă inactivă, numită plasminogen. Activatorii plasminogenului sînt de origine tisulară și plasmatică. Activatorii tisulari se găsesc în plămîn, rinichi (urokinază), prostată, pancreas și uter. Activatorii plasmatici ai plasminogenului se mai numesc indirecți, deoarece devin activi numai sub acțiunea unor substanțe eliberate de pereții vasculari în diferite condiții, cum ar fi contactul acestora cu trombii fibrinoși. În cazul leziunilor tisulare iau naștere activatori patologici (lizokinaze), iar în cazul infecțiilor apare în sînge streptokinaza și stafilokinaza. În complexul molecular al factorilor fibrinolitici (activatori și proactivatori) se află și antifactorii sau inhibitorii fibrinolizei (antiactivatorii activatorilor plasminogenului și antiplasminele). Și trombocitele conțin un factor antifibrinolitic. În condiții normale, se păstrează un echilibru între factorii și antifactorii fibrinolizei.

La nou-născut, în primele zile de viață, activitatea fibrinolitică este scăzută. Valorile plasminogenului la naștere, în sîngele cordonului ombilical, sînt 44%, în ziua a 3-a postnatal 50%, în ziua a 5-a 48% și în ziua a 8-a 65%. Nivelurile scăzute de plasminogen se pun pe socoteala consumului crescut indus de naștere și a sin-

Scanned with OKEN Scanner

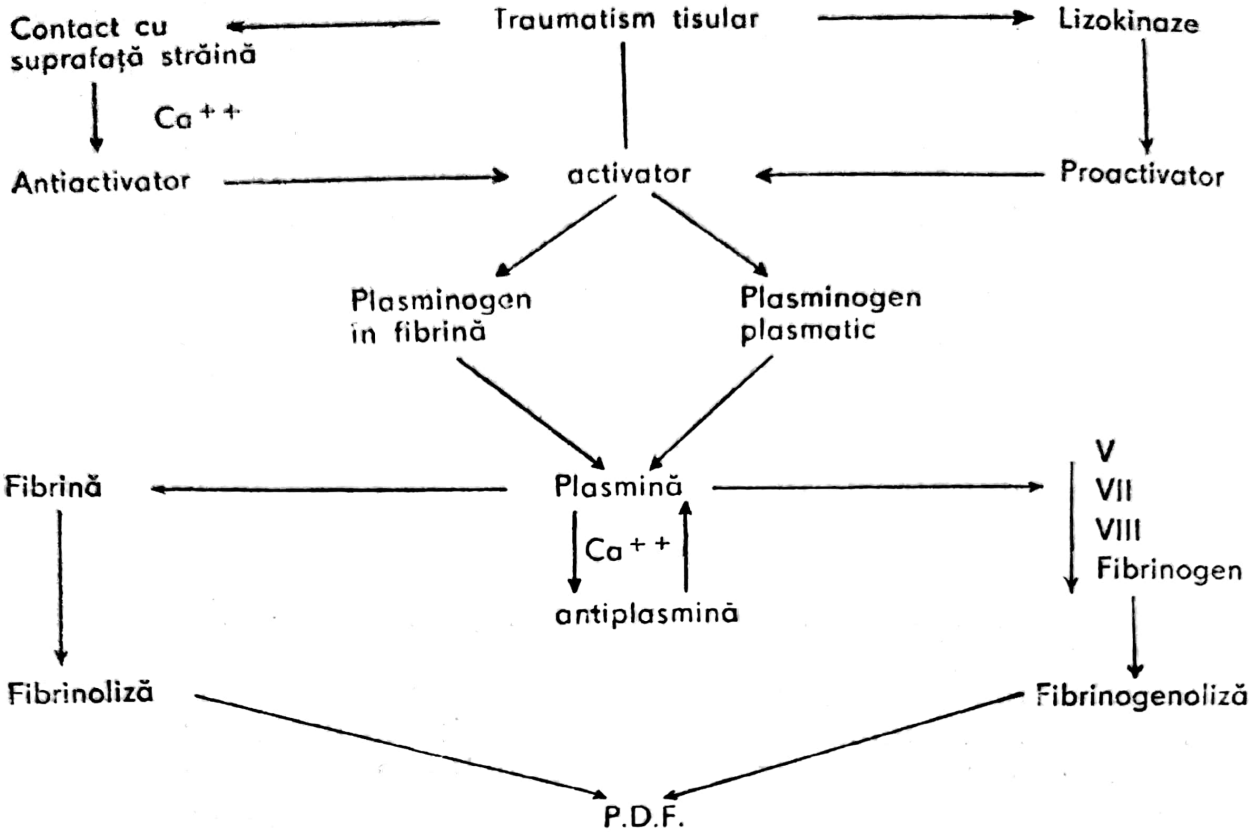


Fig. 7 — Sistemul fibrinolitic (după T. A. Harper).

tezei scăzute de plasminogen (mai ales la prematuri). Consumul excesiv de plasminogen ar putea fi relevat de nivelul plasmatic crescut al PDF și de *turnover*-ul accentuat al fibrinogenului (Karitsky). Unii autori apreciază că plasminogenul nou-născuților este mai activ decît plasminogenul adulților. În ceea ce privește antifactorii fibrinolizei, Ekelund și colab. (10) găsesc la nou-născuți niveluri crescute atît pentru antiplasmine, cît și pentru inhibitorii activatorilor plasminogenului. Din cele de mai sus reiese că sistemul fibrinolitic la nou-născut nu este încă suficient elucidat, dar există un echilibru între coagulare și fibrinoliză.

II.7.2.4. EXPLORAREA HEMOSTAZEI

Hemostaza se explorează în prezența unui sindrom hemoragic evident sau în prezența suspiciunii alterării potențialului hemostatic, cum este cazul nou-născuților cu prematuritate avansată, a nou-născuților cu distrofie intrauterină sau a celor care au prezentat suferință fetală. Într-o primă fază, ne putem orienta care

Scanned with OKEN Scanner

dintre sectoarele biologice ale hemostazei sînt afectate, după schema testelor prezentate în tabelul XII.

Tabelul XII

	Vasopatie	Trombocitopatie	Coagulopatie
Rezistența vasculară	+	+	—
Numărul trombocitelor	—	+,—	—
Testul Howell (sau timpul de coagulare)	—	—	+
Timpul de sîngerare	(+)	+	—

Teste pentru explorarea hemostazei primare (vasculo-trombocitară)

1. **Rezistența capilară.** Se evaluează după numărul elementelor purpurice care apar în plica cotului și pe antebraț, după ce, timp de 5 min., cu ajutorul manșetei tensiometrului, se comprimă brațul copilului la o presiune egală cu media aritmetică a sumei dintre tensiunea arterială maximă și minimă. La nou-născut există o fragilitate capilară în primele ore de viață.

2. **Timpul de sîngerare.** Din incizia de la nivelul lobului urechii, lungă de aproximativ 5 mm și puțin profundă, se urmărește timpul de sîngerare. Limitele normale nu depășesc 5 min., 30 sec. Alterarea timpului de sîngerare denotă o patologie trombocitară și, eventual, vasculară.

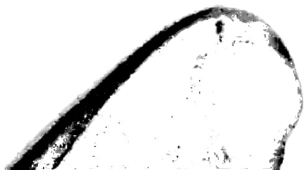
3. **Trombocitele.** Se cercetează numărul și funcțiile trombocitelor. Numărul variază în limite foarte largi.

Între funcții amintim:

Adezivitatea plachetelor. Se măsoară după tehnica Salzmann, numărîndu-se trombocitele înainte și după trecerea sîngelui venos peste bile de sticlă. În mod normal, aderă la bile 20—40% din totalul trombocitelor. Adezivitatea este scăzută în boala Willebrand, trombastenii și afibrinogenemia congenitală.

Agregarea trombocitelor. Se măsoară fotometric, sub acțiunea unor inductori ai agregării: ADP, trombină, colagen, adrenalină. AMP și ATP inhibă agregabilitatea și adezivitatea. Agregabilitatea plachetelor scade în trombastenie și trombocitopenie.

Factorul 3 plachetar. Prin tehnica Robiner și Hrodek se cronometrează scurtarea timpului de recalcifiere a plasmei, în prezența unui număr cunoscut și constant de trombocite, după ce în prealabil au fost activate cu celită. Valorile normale sînt cuprinse



între 54 și 64 sec. În trombastenii, timpul de recalcifiere depășește 100 de secunde.

Factorul 4 plachetar sau antiheparinic. Se măsoară indirect prin testul de toleranță la heparină. Scăderea timpului de toleranță la heparină denotă o hipercoagulabilitate globală. Creșterea lui se întîlnește în bolile trombozante.

Explorarea fazei plasmatice a hemostazei

1. **Teste globale.** Între testele globale de coagulare, cel mai edificator este *testul Howell.* El măsoară durata timpului de coagulare a plasmei citratate sau oxalatate după adaosul de clorură de Ca. Plasma conține și trombocite, iar determinarea se face la 37°. Din momentul recoltării, plasma se păstrează în frigider, fără a depăși însă 2 ore pînă la efectuarea testului. Timpul normal este 2 minute, 30 secunde.

Se apreciază de către unii că testul de toleranță la heparină este mai sensibil. Acesta este testul Howell, care utilizează 3 probe de plasmă, cu doze crescînde de heparină (0,3 u la prima probă, 0,7 u la a doua și 1 u la a treia). Valorile normale ale testului de toleranță la heparină sînt 3 min., 6 min, respectiv 11 min.

Timpul de coagulare este un test imprecis. O dovadă este valoarea sa normală în forma clinică ușoară de hemofilie.

Tromboelastograma (fig. 8) reprezintă un test fidel de depistare a coagulopatiilor, dar nu poate fi un procedeu de rutină, deoarece necesită o tehnică riguroasă și o prelevare impecabilă a sîngelui venos. Se examinează tromboelastografic sîngele total recalcifiat și plasma recalcifiată, bogată și săracă în trombocite. Constantele obținute pe tromboelastogramă dau relații asupra tromboplastino- și trombinoformării, asupra calității cheagului și asupra fibrinolizei.

Constanta longitudinală r exprimă perioada de latență a coagulării, necesară formării tromboplastinei și trombinei active. Durata sa este de 1 minut. Scurtarea sau alungirea acestei constante

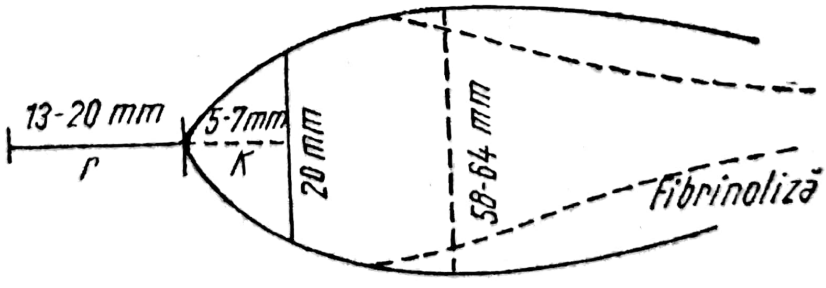


Fig. 8 — Tromboelastogramă.

în afara valorilor normale de 13—20 mm denotă hiper- sau hipocoagulabilitate.

Constanta longitudinală k este cuprinsă între capătul distal al constantei r și locul unde distanța între brațele tromboelastogramei atinge 20 mm. Valori ale constantei k mai mari de 5—7 mm apar în cazul fibrinopeniei.

Cînd amplitudinea maximă (am) a tromboelastogramei scade sub valorile de 58—64 mm, defecțiunea privește calitatea cheagului în relație cu fibrinogenul, factorul XIII și retractozimul plachetar.

Apropierea precoce și accentuată a brațelor tromboelastogramei este în relație cu intensitatea fibrinolizei.

Din cele de mai sus, în afara rezervelor menționate, reiese că tromboelastograma este o foarte bună metodă de apreciere globală a fazei trombodinamice a hemostazei.

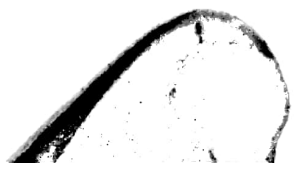
2. **Testele semianalitice** explorează starea unui grup de factori din lanțul factorilor de coagulare.

Testul Quick evaluează activitatea globală a complexului protrombinic. Practic, plasma martor citratată se coagulează la 12 sec. după adaosul de tromboplastină tisulară și calciu, dacă nivelul factorilor VII, X, V și II este normal. Față de acest timp de referință (100%), se exprimă în procente timpul Quick din plasma bolnavului.

Testul consumului de protrombină, deopotrivă cu timpul Howell și testul cu cefalină-caolină, explorează global tromboplastinogeneza endogenă. Spre deosebire de primele două, ultimul test înlătură perturbările tromboplastinogenezei cauzate de trombocitopatii.

Testul consumului de protrombină măsoară protrombina rămasă în ser, adică neconvertită în trombină, după 4 ore de la coagularea sîngelui. Cu cît tromboplastinogeneza endogenă este mai alterată, cu atît cantitatea de protrombină reziduală este mai mare. Efectuarea testului Quick din ser dă indicații asupra protrombinei reziduale. Valorile sub 25 sec. denotă o tromboplastinogeneză imperfectă din cauza unui deficit trombocitar sau plasmatic (mai ales în factorul IX și VIII).

Testul cu cefalină-caolină măsoară timpul de coagulare a plasmei recalcifiate în prezența cefalinei și caolinei. Cefalina are acțiune asemănătoare factorului 3 plachetar, excluzînd astfel tulburarea cauzată de numărul și calitatea trombocitelor, iar caolina activează factorii de contact XII și XI. Valorile normale sînt cuprinse între 45 și 70 sec. la nou-născutul matur și 70—145 sec. la nou-născutul prematur.



Scanned with OKEN Scanner

Timpul de trombină explorează fibrinoformarea şi constă în compararea timpului de coagulare a plasmei bolnavului cu timpul de coagulare a plasmei normale, în prezenţa trombinei. Cantitatea de trombină utilizată este aceea care coagulează plasma normală în 20—30 sec. Timpul de trombină este prelungit, cînd există anomalii ale fibrinogenului sau anticoagulante (heparina, antitrombina etc.) şi cînd bilirubinemia este crescută.

În mod obişnuit, se efectuează testul Quick şi testul cu cefalină-caolină sau testul Howell. Dacă testul Quick este patologic şi celelalte teste sînt normale, deficitul vizează factorul VII, adică factorul propriu tromboplastinogenezei exogene. Cînd testul Quick este normal şi celelalte teste sînt patologice, defecţiunea vizează factorii proprii ai tromboplastinogenezei endogene. Pentru a evidenţia care dintre factorii de coagulare ai celor 2 căi sînt deficitari, se trece la efectuarea testelor analitice.

3. **Testele analitice** redau activitatea biologică a fiecărui factor plasmatic, exprimată în procente faţă de activitatea factorului corespunzător de la adultul sănătos.

Factorul deficitar din complexul protrombinic se deduce din ineficienţa sîngelui bolnavului de a corecta timpul Quick a uneia din cele 4 probe de plasmă, cărora le lipseşte cîte un factor de coagulare cunoscut, iar restul factorilor sînt în exces. Probele de plasmă pentru test se pregătesc după cum urmează:

a) Plasma oxalatată mai veche de 2—3 ore nu conţine factorul V.

b) Plasma de bou absorbită pe sulfat de Ba (pentru păstrarea factorului V) amestecată cu ser tromboplastinat (tromboplastina consumă protrombină) nu conţine factorul II.

c) Plasma de bou filtrată nu conţine factorii VII şi X.

d) Dacă plasma de bou filtrată se amestecă cu reactiv Stypven, plasma test rămîne lipsită numai de factorul X, deoarece reactivul Stypven are acţiune asemănătoare factorului VII. Reactivul Stypven este tromboplastină din veninul de viperă Russel.

Cînd testele tromboplastinogenezei endogene sînt alterate, se trece la identificarea factorilor componenţi, cu ajutorul testului de generare a tromboplastinei (Bigg-Douglas).

Teste pentru faza trombodinamică a cheagului

1. **Tromboelastograma,** aşa cum am văzut mai sus, este cea mai bună metodă globală pentru faza trombodinamică a hemostazei şi pentru fibrinoliză.

Scanned with OKEN Scanner

2. **Retractilitatea** cheagului depinde de cantitatea de fibrinogen și de numărul și calitatea trombocitelor și se urmărește după 4 ore de incubație în baia de apă la 37°.

3. **Factorul XIII** se explorează prin timpul de dizolvare a cheagului în soluție de acid monocloracetic sau uree. În cazul deficitului de factor XIII, cheagul se dizolvă în cîteva minute în prima soluție și în 1—2 oră în soluția a 2-a.

Teste pentru explorarea fibrinolizei

1. **Timpul de liză a cheagului de euglobulină** (von Kaula) evidențiază intensitatea fibrinolizei. Prin diluția sau acidifierea plasmei, euglobinele (fibrinogenul și plasminogenul) se precipită, iar inhibitorii plasminei și activatorii plasminogenului rămîn în supernatant. Resuspendarea precipitatului și recalcifierea lui induce coagularea în 2 min., iar timpul de liză a acestui cheag este atît de scurt — datorită acțiunii libere a plasminei și activatorilor plasminogenului — încît testul devine util pentru nevoile clinice de urgență. Timpul de liză sub 20 min. denotă o fibrinoliză activă, între 20 și 40 min. o fibrinoliză subacută, iar între 40 și 120 min. o fibrinoliză frustă.

2. **Produșii de dezintegrare** a fibrinogenului și fibrinei (PDF, PDFi) se determină prin metode imunologice.

Atît timpul de liză a cheagului euglobulinelor, cît și determinarea PDF par a avea o mai mică valoare la nou-născuți.

3. **Tromboelastograma** (vezi mai sus).

II.7.3. PATOLOGIA COAGULĂRII LA NOU-NĂSCUT

Manifestările hemoragice de orice natură se întîlnesc la 3—4% din totalul nou-născuților. În secțiile de terapie intensivă incidența lor depășește 17%. Dintre nou-născuți, cei mai afectați sînt prematurii. Între manifestările clinice ale hemoragiilor, amintim aici, în ordinea aproximativă a frecvenței, hemoragiile pulmonare, cele intracraniene, cefalhematomul, sîngerările genitale și hemoragiile digestive.

Exceptînd hemoragiile cauzate de traumatismul obstetrical prin ruptură de vase, sîngerările genitale ale fetițelor, condiționate de hormonii estrogeni materni care au ajuns la făt pe cale transplacentară, și hemoragiile prin alterarea funcțională sau numerică a trombocitelor, un loc de seamă revine hemoragiilor ce survin în urma devierilor de la normal a mecanismelor fiziologice ale coagulării. După statistici mai vechi, dinaintea metodelor moderne de

Scanned with OKEN Scanner

cercetare, aceste coagulopatii au fost evaluate la aproximativ 1% din totalul nou-născuților. În prezent, numărul lor este cu certitudine mai mare. O eroare a trecutului constă în faptul că toate aceste coagulopatii au fost incluse în sindromul hemoragic al nou-născutului prin care se înțelegea în general coagulopatia vitamino-K dependentă. În prezent, această problemă are o descifrare etiopatogenică destul de avansată.

Se obișnuiește ca, în raport cu sarcina sau cu nașterea, coagulopatiile să se numească perinatale sau neonatale.

Coagulopatia perinatală are circumstanțele determinante legate de nașterea sau sarcina patologică și debutează prenatal, intranatal sau postnatal. Că sindromul hemoragic există ca atare și în viața prenatală a produsului de concepție o dovedesc hemoragiile interne găsite la autopsia copiilor născuți morți.

Coagulopatiile neonatale au circumstanțele determinante postnatale.

Din punct de vedere patogenetic, coagulopatia perinatală și neonatală cîștigată se poate clasifica în:

1) Coagulopatie de producție.
2) Coagulopatie de consum.
3) Coagulopatia prin proteoliză.

II.7.3.1. COAGULOPATIA DE PRODUCȚIE

Coagulopatia de producție este consecința unei defecțiuni în sinteza factorilor de coagulare. Defecțiunile de sinteză pot surveni în contextul imaturității celulare, carenței de cofactori, hipoxiei și infecției. În acest cadru, fără a se ține cont de o anumită etiologie, atît de greu de stabilit, se poate distinge clinic și mai ales paraclinic: boala hemoragică clasică a nou-născutului și deficitul global al complexului protrombinic.

Boala hemoragică clasică a nou-născutului

Cauza acestei boli este carența de vitamină K la făt și la nounăscut. Carența fetală de vitamina K poate fi condiționată de tulburările de sinteză și absorbție intestinală la gravidele cu afecțiuni digestive, după antibioterapie sau abuz de laxative. Se mai acordă o oarecare importanță tulburărilor de sinteză și resorbție a vitaminei K la nou-născutul din primele zile de viață, datorită întîrzierii în popularea bacteriană intestinală, prin alimentarea tardivă cu lapte de mamă. De asemenea, laptele de mamă are un conținut scăzut în vitamina K. De menționat faptul că administra-

Scanned with OKEN Scanner

rea la gravidă a cumarinicelor, care traversează placenta, poate duce la moarte fetală prin hemoragie, în urma efectului lor antitrombinic.

Simptomatologie. Boala debutează din ziua a II-a pînă în ziua a IV-a postnatal, cel mai adesea la un copil aparent sănătos. Forma obișnuită de manifestare a sindromului hemoragic este digestivă, prin melenă și hematemeză. Alteori se poate întîlni hematomul subcapsular hepatic, hematomul lojei renale, cefalhematomul, hemoragia ombilicală.

Bilanțul coagulării nu este modificat în mod obligatoriu. Cînd este modificat, se constată o scădere a activității factorilor vitamino-K dependenți ai coagulării (II, VII, IX, X). Adesea, sindromul hemoragic survine la un nivel normal al factorilor de coagulare vitamino-K dependenți. În astfel de situații se presupune că hemoragiile sînt favorizate de factori locali, cum ar fi leziunile viscerale prin anoxie și insuficiență capilară.

Cînd bilanțul coagulării este modificat, activitatea factorilor de coagulare II și VII+X scade sub 25% din valorile adultului. Activitatea factorilor V și VIII este normală. Factorul V scade în insuficiența hepatică și în C.I.D., iar factorul VIII numai în C.I.D.

Proba terapeutică la vitamina K este pozitivă, cu excepția nounăscuților cu prematuritate avansată. Se administrează intravenos sau intramuscular 1—2 mg Fitomenadion/kilocorp/zi, 2 zile consecutiv. La cazurile cu hemoragie brutală și anemie acută se face terapie substitutivă cu sînge izogrup, izo-Rh (20—40 ml/kilocorp, PPSB (protrombină, proconvertină, factor B antihemofilic și factorul X) sau plasmă proaspătă (10—20 ml/kilocorp/doză). Se va avea în vedere, legat de terapia substitutivă, că timpul de înjumătățire a factorilor II, VII, IX și X este de 36 ore, 4 ore, o zi, respectiv 1—2 zile. Combaterea anemiei ulterioare se face în raport cu starea clinică și datele paraclinice (gradul anemiei).

Profilaxia bolii hemoragice este greu de făcut la nou-născut din cauza imprevizibilității ei. Se obișnuiește să se administreze 1—2 mg Fitomenadion/kilocorp/doză, în prima și a doua zi de viață la copiii cu circumstanțele etiopatogenice perinatale amintite și la cei cu traumatism obstetrical.

Deficitul global al complexului protrombinic

Complexul protrombinic este format din protrombină și cofactorii săi, proaccelerina, proconvertina și factorul Stuart (II, V, VII, X). Se sintetizează la nivelul ficatului. Insuficiența hepatică,

prin imaturitate, hepatită infecțioasă sau hipoxie, condiționează scăderea sintezei acestor factori. Alterarea bilanțului coagulării prin scăderea sintezei complexului protrombinic fără prezența sindromului hemoragic a fost găsit de Doly (8) mai ales la nou-născuții cu distrofie fetală. Noi am observat localizarea cerebrală a hemoragiei la această categorie de copii (16), fără a preciza mecanismele patogenetice. Caracteristica deficitului global al complexului protrombinic constă în imposibilitatea corectării lui prin administrarea vitaminei K și starea subclinică a coagulopatiei sau discreția exteriorizării sale clinice.

Diagnosticul acestei coagulopatii de producție se bazează pe datele de laborator, care arată scăderea factorilor II și VII+X sub 25%, iar a factorului V sub 60%.

II.7.3.2. COAGULOPATIA DE CONSUM (COAGULAREA INTRAVASCULARĂ DISEMINATĂ – C.I.D.)

C.I.D. este o stare morbidă care se manifestă adesea printr-un tablou clinic necaracteristic, de hemoragie generalizată, într-un context obstetrical sau neonatal perturbat de hipoxie, traumatism, infecție sau izoimunizare.

Etiopatogenie. În prezent se admite că șocul circulator este cea mai frecventă cauză care induce C.I.D. La făt sau la nou-născut, șocul circulator este legat de bolile sarcinei, complicațiile nașterii și bolile fătului sau nou-născutului. Între bolile sarcinii amintim:

— disgravidia cu eclampsie;
— *placenta praevia* cu pierdere de sînge;
— diabetul matern;
— suprapurtarea;
— moartea unui geamăn în uter.

Cele mai frecvente complicații ale nașterii, care induc șocul circulator la produsul de concepție, sînt: travaliul distocic, dezlipirea de placentă, nodul de cordon ombilical, prezentația transversă și nașterea pelviană. Asfixia, acidoza și hipotermia se întîlnesc adesea în antecedentele nou-născuților cu coagulare intravasculară diseminată. Scăderea temperaturii corporale a nou-născutului la 34° sau mai mult induce aproape constant coagulopatia de consum.

Cele mai frecvente afecțiuni ale fătului și nou-născutului la care se asociază C.I.D. sînt:

— hipotrofia fetală (8);
— hemoliza prin izoimunizare (8);

Scanned with OKEN Scanner

— plămînul postasfixic cu sau fără inhalaţie de lichid amniotic;
— boala membranelor hialine;
— hemangiomul cavernos (Kasabach);
— infecţiile grave ale fătului şi nou-născutului (septicemia).

Germenii patogeni care condiţionează cel mai adesea C.I.D. sînt stafilococul aureu, streptococul, *Klebsiella, Listeria,* virusul rubeolei, virusul herpetic, virusul citomegaliei, toxoplasma *gondi* şi *Treponema.*

Coagularea intravasculară diseminată are la bază o hipercoagulabilitate sanguină.

Hipoxia şi acidoza tisulară secundare şocului circulator sau care condiţionează şocul circulator pot duce la eliberarea unor tromboplastine, care activează calea extrinsecă a coagulării. Este bine cunoscută activarea extrinsecă a coagulării la făt prin transfer excesiv de tromboplastină placentară în cazul naşterilor patologice şi operaţiei cezariene (şoc obstetrical). Aceeaşi activare a coagulării este produsă de tromboplastinele rezultate din citoliza imunologică (incompatibilitate sanguină feto-maternă), citoliza bacteriană, citoliza virală, liza bacteriană (endotoxine).

Endoteliile vasculare afectate de staza din şocul circulator (anoxic, traumatic, septic), hemangiomul cavernos (sindromul Casabach Meritt) sau de acţiunea agenţilor bacterieni şi virali activează calea intrinsecă a coagulării. Astfel, activează factorii de contact (XII, XI), sistemele kininogen-kinine şi antrenează adeziunea şi agregarea trombocitelor.

Hipercoagulabilitatea sanguină din C.I.D. determină un consum exagerat al factorilor plasmatici sau consumabili ai coagulării (I, II, V, VIII), a plăcuţelor sanguine şi formarea unor trombi fibrinoşi în capilare şi vasele mici. Hemoragiile se datoresc potenţialului hemostatic scăzut de consumarea factorilor de coagulare şi necrozelor tisulare induse prin alterarea microcirculaţiei de către trombii fibrinoşi intravasculari. Coagularea intravasculară poate afecta în mod variabil un organ sau mai multe organe şi, după intensitatea procesului, poate fi reversibilă sau nu. Un exemplu de coagulare intravasculară diseminată localizată este tromboza vaselor renale, care survine în contextul şocului perinatal şi se manifestă prin triada simptomatică: hematurie, oligurie, rinichi mărit de volum şi trombocitopenie.

În mod obişnuit, în cadrul C.I.D. se intensifică şi fibrinoliza, ca reacţie de apărare a organismului împotriva microtrombozărilor fibrinoase.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie să mai reamintim că particularităţile hemostazei la făt şi nou-născut predispun în mod vădit la declanşarea C.I.D. mai ales în primele 24 de ore. Predispune hipercoagulabilitatea fiziologică, pe de o parte, şi activitatea fibrinolitică scăzută, pe de altă parte. Hipercoagulabilitatea se datoreşte nivelului scăzut al anticoagulanţilor fiziologici (antitrombina III) şi eventual excesului de activatori tisulari, iar hipofibrinoliza — mai accentuată la prematuri — se datoreşte plasminogenemiei scăzute la naştere, scădere care se accentuează pînă la vîrsta de 3 zile postnatal (Potron şi colab.). Ca factor predispozant la această vîrstă mai poate fi considerată incapacitatea S.R.E. de a epura factorii activaţi ai coagulării.

Simptomatologie. Cele mai caracteristice simptoame pentru C.I.D. sînt purpura peteşială cutaneomucoasă, hemoragia gastrică, pulmonară, hepatică (hematom subcapsular), suprarenaliană şi renală. Cînd hemoragia este meningocerebrală, nou-născutul prezintă hipotonie, hiporeflectivitate sau convulsii şi comă. Cel mai adesea sindromul hemoragic se instalează de la naştere sau la cîteva ore după naştere.

Alteori, sindromul hemoragic lipseşte, iar examinările biologice făcute pentru contextul obstetrical generator de coagulopatie relevă modificări caracteristice C.I.D.

Diagnosticul este confirmat de bilanţul coagulării cu ajutorul micrometodelor (Souchon). După acest criteriu C.I.D. poate evolua în 3 etape (Delsol, citat de Robert şi colab.).

În prima etapă, se constată scurtarea testelor globale ale coagulării (Howell, testul cu cefalină-caolină) şi pozitivarea testului cu etanol.

Etapa a doua se caracterizează prin alungirea testelor globale ale coagulării, scăderea trombocitelor şi a factorilor consumabili ai coagulării (I, II, V, VIII).

În etapa a treia apare în plus creşterea nivelului plasmatic al PDF în urma fibrinolizei, ca reacţie de apărare împotriva microtrombilor fibrinoşi vasculari. De menţionat că testul cu etanol se poate negativa în cazurile cu hipofibrinogenemie gravă.

Pentru diagnosticul de C.I.D. se vor determina: plachetele sanguine, fibrinogenul, PDF, FV, timpul Quick, testul cu cefalină-caolină.

Diagnosticul biologic de C.I.D. constă din scăderea trombocitelor sub 100 000/mm^3. Mai sînt scăzuţi factorii plasmatici ai coagulării: fibrinogenul sub 1 g‰, factorul II sub 25%, factorul V sub 50% şi factorul VII+X sub 25%. Testul cu cefalină-caolină

Scanned with OKEN Scanner

este prelungit, la fel ca și testul Howell. Testul cu etanol este pozitiv. Nivelul PDF este mai mare de 4 μ/ml. PDF are importanță cînd se găsește crescut cîteva zile după naștere, deoarece în primele 24 de ore este fiziologic crescut. Scăderea accentuată a factorului VII+X poate exprima o gravă insuficiență hepatică prin imaturitate sau hipoxie.

C.I.D. mai poate fi semnalată de apariția în sîngele periferic a unor hematii alterate (fragmentate, crenelate), datorită contactului cu depunerile de fibrină din vase. Urmărirea procentuală și dinamică a acestora, pe frotiul colorat cu eozină, ne poate informa asupra eficacității tratamentului.

Diagnostic anatomopatologic. Elementele anatomopatologice sînt agregatele plachetare intra- și extracapilare și depozitele intravasculare și intraparietale de trombi fibrinoși. Aceste elemente lipsesc cel mai adesea la microscopia optică, în timp ce cu ajutorul microscopiei electronice pot fi evidențiate mai frecvent. Cu ajutorul imunofluorescenței, în prezența serului antifibrină, se decelează și mai mult depozitele de material fibrinoid.

Studiul necropsic evidențiază urmările C.I.D.: hemoragii, tromboze și necroze pulmonare, suprarenaliene, renale, digestive, meningocerebrale (hemoragii masive intraventriculare).

Tratamentul este complex și constă din combaterea stării de șoc, combaterea hipercoagulării, favorizarea trombolizei și combaterea defectelor de hemostază.

Combaterea șocului neonatal se realizează prin administrarea de oxigen, asigurarea confortului termic, corectarea acidozei și aportul de lichide pentru restabilirea condițiilor hemodinamice (vezi reanimarea nou-născutului).

Combaterea hipercoagulării se face cu heparină. Heparina inhibă metamorfoza vîscoasă a trombocitelor, inhibă tromboplastina și formarea trombinei și favorizează fibrinoliza.

Doza de heparină variază între 2 și 6 mg/kilocorp/24 ore, în perfuzie continuă endovenoasă sau divizată în 4 prize cu ser glucozat izotonic. Riscul hemoragic al heparinoterapiei este îngrijorător la nou-născuții cu prematuritate avansată cu hipoprotrombinemie. De aceea se recomandă o doză mai mică, între 0,5 și 1 mg/kilocorp/24 de ore, doză care activează sistemul antitrombinic fiziologic.

Parametrii biologici după care ne ghidăm în administrarea heparinei sînt valoarea numerică a trombocitelor și valoarea testelor Howell și Quick. Se începe heparinoterapia cînd trombocito-

Scanned with OKEN Scanner

penia este sub 100 000/mm³ sau cînd trombocitele, urmărite dinamic, manifestă o scădere.

Se suspendă administrarea de heparină cînd trombocitele cresc peste 100 000—150 000/mm³.

Pentru supravegherea heparinoterapiei se va determina timpul Howell din sîngele total, după tehnica Hurlet.

Avînd în vedere că coagularea intravasculară diseminată poate exista și în afara scăderii trombocitelor și a factorilor plasmatici ai coagulării, se utilizează testul cu etanol, care are proprietatea depistării formelor fruste și inaparente. Alcoolul etilic precipită în mod electiv monomerul de fibrină solubil în polimer insolubil (gel de fibrină). Deoarece acești monomeri apar în cele mai ușoare forme de coagulare intravasculară diseminată, testul cu etanol va fi pozitiv în perioadele cele mai precoce ale bolii. Mai puțin sensibil este testul cu sulfat de protamină. Sulfatul de protamină inactivează PDF și PDFi rezultați din fibrinoliza secundară, și favorizează astfel transformarea monomerilor de fibrină în fibrină insolubilă. Deficiența acestui test constă în faptul că, la aproximativ 25% din cazurile de coagulare intravasculară diseminată nu apare fibrinoliza secundară, la fel ca și la prematurii cu deficite fibrinolitice.

Favorizarea trombolizei se va face sub un control biologic riguros, deoarece pericolul hemoragiilor este mare. Se administrează urokinază intravenos, în doză de 1 000—1 500 unități/kilocorp/oră (Robert). Deoarece urokinaza acționează asupra plasminogenului, este obligatorie administrarea de plasmă proaspătă care conține plasminogen. Supravegherea tratamentului cu urokinază se face prin urmărirea fibrinogenemiei.

Combaterea defectului de hemostază se poate realiza prin administrarea de fracțiuni plasmatice sau plasmă integrală, însă numai în combinație cu heparină, pentru a evita accelerarea reacției de consum.

Unii autori (cit. de Robert) recomandă exsanguinotransfuzia cu sînge heparinat (1 mg la 100 ml), 200 ml/kilocorp, care epurează organismul de substanțele tromboplastinice, de PDF și asigură o bună hemostază. Exsanguinotransfuzia este urmată de heparinoterapie pe o durată mai mică de 10 zile, în raport de bilanțul hemostazei. Normalizarea potențialului hemostatic este indicată de nivelul trombocitelor, fibrinogenului și proaccelerinei. Supravegherea coagulării după exsanguinotransfuzie se va face la 3, 12 și 24 de ore și apoi zilnic. Tot pentru corectarea hemostazei se recomandă sistematic administrarea vitaminei K_1.

Scanned with OKEN Scanner

II.7.3.3. COAGULOPATII NEÎNCADRATE

În același context patologic obstetrical și fetoneonatal se mai descriu tulburări de coagulare greu de încadrat în stările patologice menționate: fibrinopenia izolată, hipoaccelerinemia cu trombocitopenie și hipoaccelerinemia izolată.

Fibrinopenia tranzitorie izolată poate fi o formă particulară de defibrinare, probabil mai mult prin coagulare intravasculară diseminată decît prin fibrinoliză. Cel mai adesea această fibrinopenie nu se însoțește de sindrom hemoragic.

Hipoaccelerinemia cu trombocitopenie survine la nou-născuții cu infecții cu germeni gramnegativi, incompatibilitate sanguină fetomaternă, boala membranelor hialine și nu este însoțită de sindrom hemoragic. Această afecțiune ar putea fi de asemenea pusă în legătură cu o formă ușoară de coagulare intravasculară diseminată, deși mortalitatea este destul de mare în astfel de situații.

Doly (8) descrie hipoaccelerinemia izolată fără sindrom hemoragic, în același context obstetrico-fetal, dar mai ales la nou-născuții cu hipotrofie intrauterină. Problema pusă de autor este dacă factorul V nu are o cale particulară de sinteză, perturbată în mod electiv de anumite condiții patologice. Israels (13) susține că deficitul factorului V survine numai în cazurile de insuficiență hepatică.

II.7.3.4. COAGULOPATIA PRIN PROTEOLIZĂ (FIBRINOLIZA)

Coagulopatia prin proteoliză este consecința activării excesive și primare a sistemului fibrinolitic, cu degradarea enzimatică a factorilor de coagulare (fibrinogen, fibrină, factori consumabili ai coagulării — V, VIII — și vitamino-K dependenți — II, VII, IX, X) și scăderea potențialului hemostatic. Este bine să se cunoască faptul că streptokinaza și urokinaza, administrate gravidelor pentru efectele lor trombolitice, pot declanșa fibrinoliza la făt și la nou-născut.

Deosebit de important este diagnosticul diferențial între C.I.D. și fibrinoliză, deoarece tratamentul este complet diferit.

Din punct de vedere anamnestic și clinic, fibrinoliza nu se deosebește de C.I.D. Același context patologic obstetrical și fetoneonatal poate declanșa atît C.I.D. cît și fibrinoliza. Se iau în considerare următoarele elemente clinice și de laborator pentru diagnosticul diferențial între fibrinoliza primară și coagularea intravasculară diseminată:

Scanned with OKEN Scanner

1. Înainte de toate se va avea în vedere că fibrinoliza primară este foarte rară, chiar contestată de unii autori, astfel că în fața unui sindrom hemoragic generalizat cu determinism perinatal ne vom gîndi mai mult la coagulare intravasculară diseminată.

2. În fibrinoliză, numărul trombocitelor este normal, în timp ce în C.I.D., așa cum am văzut mai sus, cel mai adesea trombocitele sînt scăzute.

3. Testul transferului de activitate. Deși există o hipocoagulabilitate în ambele afecțiuni, din cauza scăderii factorilor de coagulare, totuși plasma bolnavului cu C.I.D. adăugată plasmei normale martor va induce o hipercoagulabilitate și invers o hipocoagulabilitate în cazul adăugării de plasmă de la nou-născutul cu fibrinoliză. Aceasta denotă că plasma nou-născuților cu C.I.D. conține un exces de activatori ai coagulării, iar plasma nou-născuților cu fibrinoliză conține un exces de activatori ai plasminogenului.

4. Testul von Kaula.

5. PDF nu pare a avea mare valoare, deoarece chiar la nou-născuții sănătoși aceștia există.

Tratamentul constă în administrarea de inhibitori ai activatorilor plasminogenului, fibrinogen, plasmă sau sînge. Se începe cu 200 000 U.I. iniprol/inhibitor Künitz și se continuă cu 100 000 U. la interval de 4 ore.

II.8. TROMBOCITOPENIA NOU-NĂSCUTULUI

Scăderea trombocitelor din sîngele nou-născutului are o multitudine de cauze și se manifestă prin purpură localizată mai ales la nivelul abdomenului și membrelor inferioare. În formele grave de trombocitopenie, purpura devine generalizată, cuprinzînd mucoasele, tegumentele și viscerele.

Sindromul hemoragipar se exteriorizează în general cînd trombocitopenia este mai mică de 60 000/mm^3 (8).

Trombocitopenia survine în mod obișnuit ca un epifenomen al infecțiilor fetoneonatale, cum este toxoplasmoza, rubeola, citomegalia, septicemia, hepatita herpetică sau virotică, listerioza, sifilisul.

Diagnosticul se stabilește pe baza serodiagnosticului la mamă, în caz de rubeolă, toxoplasmoză, boala incluziilor citomegalice. Incluziile citomegalice vor fi căutate și în sedimentul urinar. În cazul infecției neonatale la care se asociază și trombocitopenie, hemocultura va permite descoperirea agentului patogen.

Scanned with OKEN Scanner

Trombocitopenia izoimună cu anticorpi antiplachetari sau antileucoplachetari este foarte rar întîlnită sub forma accidentelor hemoragice. În schimb, după afirmațiile lui Moulinier (cit. de 8), ea însoțește în proporție de 50% cazurile cu izoimunizare antieritrocitară.

Trombocitopenia autoimună maternă se poate transfera nou-născutului în urma pasajului transplacentar a autoanticorpilor.

Trombocitopenia mai poate surveni la nou-născuții exsanguinotransfuzați cu sînge păstrat în flacoane de sticlă, deoarece în acest caz trombocitele se pierd prin adeziune (7).

Administrarea la mamă a unor substanțe toxice, cum sînt chinina și thiazidele, care trec prin placentă, poate provoca de asemenea trombocitopenia nou-născutului. Tolbutamida administrată gravidei diabetice induce o trombopenie la nou-născut, care se menține aproximativ 11 zile.

Destul de rar se întîlnește trombocitopenia genetică Wiskott-Aldrich, care se transmite recesiv legat de sex. Se caracterizează prin trei simptoame: trombocitopenie sub 40 000/mm^3, cu sindrom hemoragipar precoce postnatal, eczemă, care apare între 1 și 6 luni de viață și o susceptibilitate deosebit de mare la infecție.

Trombocitopenia Landolt sau amegacariocitoza însoțită de malformații osoase (aplazia radiusului) are etiologie neclară și este o raritate, ca și leucoza cu trombocitopenie la mongoloizi.

O disfuncție trombocitară poate apare la nou-născuții ale căror mame au primit în timpul sarcinii aspirină, Fenilbutanoză, prometazină, Diazepam, Clorpromazină. Aspirina, administrată mamei chiar în doze mici, scade activitatea factorului XII și eliberarea de ADP endogen. Scăderea eliberării de ADP endogen scade adezivitatea și agregabilitatea trombocitelor, deficit care se menține timp de 4—7 zile după eliminarea aspirinei de către nou-născut (timp egal cu durata de viață a trombocitelor).

BIBLIOGRAFIE

1. **Aballi A. J., Puapondh Y., Desposito F.** — Pediatrics, 1968, 28, 822
2. **Alagille D.** — Gaz. méd. de Fr., 1969, 76, 1 305.
3. **Chipail Asia, Schneer J. H.** — Pediatria (Buc.), 1974, 4, 295.
4. **Bleyer W. A., Hakami N., Shepard T. H.** — J. Pediat., 1971, 79, 838.
5. **Burdea M., Leu E. Gh.** — Pediatria (Buc.), 1974, 4, 331.
6. **Chessels J. M., Wigglesworth J. S.** — Arch. Dis. Child., 1971, 46, 253.
7. **Chadd M. A., Gray O. P., Hole D. J.** — J. Obstet. Gynec. brit. Cwlth., 1972, 79, 373.
8. **Doly Marie-Claude** — Teză de doctorat, Université de Clermont-Ferrand, 1974.

Scanned with OKEN Scanner

9. **Desbuquis G., Leroux M. E., Laugier J.** şi colab. — Arch. franç. pédiat., 1970, 27, 797.
10. **Ekelund H., Hedner U., Nilsson I. M.** — Acta pediat. scand., 1970, 59, 33.
11. **Hathaway W. E., Mull M. M., Pechet G. S.** — Pediatrics, 1969, 43, 233.
12. **Haupt H.** — Z. Kinderheilk, 1968, 102, 136.
13. **Israels L. G., Zipurki A., Sinclair C.** — Pediatrics, 1955, 15, 180.
14. **Jezequel C., Lefrançois M., Lefreche J.** — Med. infant., 1972, 79, 137—147.
15. **Kunzer W.** — Klin. Wschr., 1971, 49, 1.
16. **Lupea I.** — Obstet. şi Ginec., 1974, 2, 40.
17. **Medoff H. S.** — J. Pediat., 1964, 64, 287.
18. **Mull M. M., Hathaway W. E.** — Pediat. Res., 1970, 4, 229.
19. **Prişcu R., Maiorescu M., Anca I., Cocugniet E.** — Pediatria (Buc.), 1974, 4, 325.
20. **Potron G., Leroux B., Bertignon C., Craftiaus A.** — Arch. franç. pédiat., 1972, 29, 583—592.
21. **Robert A., Andrieu P., Rolland M., Tepe F.** — Coagulopathies de consommation en pathologie neo-natale, 1975, 2, 243—256.
22. **Souchon N., Thouverez J. P., Belleville J.** — Coagulation, 1968, 1, 361.
23. **Saint-Martin J., Huault G., Josso F.** şi colab. — Arch. franç. pédiat., 1971, 28, 17.
24. **Verstraeta M.** — Sem. Hôp. Paris, 1968, 43, 636.
25. **Witt J., Müller H., Künzer W.** — Klin. Wschr., 1969, 47, 785.
26. **Busch W.** — Z. Kinderheilk., 1967, 3, 259.

II.9. INFECŢII

II.9.1. INFECŢII NEONATALE DE ORIGINE MATERNĂ

II.9.1.1. CITOMEGALIA

Citomegalia este o boală virotică descoperită de Cappel şi Mac Farlan în 1947 (3). Denumirea de citomegalie sau boala incluziilor citomegalice derivă de la modificarea caracteristică pe care celulele din diferite organe (ficat, splină, rinichi, plămîni, glande maxilare, tiroidă, miocard, măduva oaselor etc.) o suferă sub acţiunea virusului.

Etiopatogenie. Virusul citomegaliei face parte din grupa herpesvirusurilor, împreună cu virusul herpesului uman, varicelei şi zonei. Virusul este foarte sensibil la căldură şi poate fi conservat numai la —70°. Datorită prezenţei sale în glandele parotide şi submaxilare, a primit şi denumirea de virusul glandelor salivare.

Incidenţa bolii la gravide este între 3 şi 6%. Proporţia adulţilor care au anticorpi specifici este de 80%. Hanshaw (5) şi alţii au arătat că 1% din totalul nou-născuţilor aparent sănătoşi elimină prin urină virusul citomegaliei.

Scanned with OKEN Scanner

Cea mai frecventă modalitate de transmitere a virusului este calea hematogenă transplacentară. Posibilă, dar rară, este şi transmiterea virusului prin lapte, salivă, urină, materii fecale şi glera cervicală. Este dovedit că 27% din femeile seropozitive au virolactie (6), iar în glera cervicală s-a evidenţiat virusul la 5—27% din totalul gravidelor. Această largă incidenţă este legată de nivelul socioeconomic şi de regiunile geografice investigate.

Patogenia infecţiei citomegalice pare a fi strîns legată de particularităţile imunitare ale macroorganismului. Astfel, bolnavii cu depresie imunitară, în cadrul bolii Hodgkin, a hemopatiilor sau după imunosupresoare fac mai frecvent infecţia citomegalică. La fel, starea de purtător de virus, mai mare la gravide decît la negravide, poate fi legată de scăderea imunităţii celulare în sarcină, scădere probată de eliminarea întîrziată a grefei cutanate. Proporţia mai mare a purtătoarelor de virus în ultimele două trimestre de sarcină, comparativ cu primul, ar putea fi pusă în corelaţie cu starea imunitară a gravidei de-a lungul sarcinii. Rolul mai puţin important al imunităţii umorale în stăvilirea stării de purtător sau a infecţiei latente poate fi argumentat de constatarea excreţiei de virus pînă la vîrsta de 8 ani la un copil cu nivel înalt de anticorpi neutralizanţi şi fixatori de complement. Aceasta poate fi legată de difuziunea infecţiei la celulele fiice în timpul diviziunii celulare şi nu prin intermediul viremiei.

Simptomatologie. La gravidă, boala evoluează cel mai adesea asimptomatic. Puţinele cazuri simptomatice îmbracă aspectul unei stări gripale.

La embrion şi făt, citomegalia ia forme clinice extrem de grave. Gravitatea tabloului clinic este mai mare cînd infecţia se produce în primele 20 de săptămîni de gestaţie. Aceasta ar putea fi pusă în legătură cu incapacitatea imunogenetică a produsului de concepţie înainte 16—20 de săptămîni de gestaţie. S-a constatat că infectarea produsului de concepţie survine mult mai adesea la prima gestaţie. Infecţia se propagă prin intermediul circulaţiei fetoplacentare sau de la leziunile endometrului sau focarelor infecţioase placentare. Boala se întîlneşte mai frecvent la nou-născuţii cu distrofie embriofetală şi la prematuri. De altfel, infecţia citomegalică este una dintre cauzele distrofiei fetale şi prematurităţii.

Infectarea produsului de concepţie în primele 3 luni de sarcină poate determina avort sau malformaţii. Infectarea mai tardivă, în ultimele două trimestre de sarcină, poate determina forma generalizată sau septicemică a citomegaliei, forma atipică sau incompletă şi forma latentă.

Scanned with OKEN Scanner

Între malformații, cele mai frecvente sînt: microcefalia, microoftalmia, surditatea și mai rar hidrocefalia. Între acțiunile teratogene mai rare ale virusului citomegaliei, se citează anomaliile primului arc (fisura palatină, micrognatia, pareza facială și surditatea), omfalocelul, hernia inghinală, diastaza drepților, malformații ale vaselor mari și cordului.

Forma clasică sau generalizată a citomegaliei. În general, această formă a citomegaliei congenitale debutează în primele 24 de ore printr-un tablou clinic de septicemie, însoțit de manifestări neurologice.

Manifestările septicemice constau din icter generalizat și intens, hepatosplenomegalie, purpură petesială cutanată și sîngerări digestive.

Cea mai caracteristică manifestare neurologică este microcefalia și mai rar hidrocefalia. Se mai întîlnește somnolență și diminuarea reflexelor arhaice sau, invers, hiperestezie și convulsii.

Între manifestările clasice, se mai adaugă microoftalmia și corioretinita.

Mai rar, poate fi coafectat plămînul (pneumopatie interstițială plasmocitară), rinichiul și scheletul.

Examinările paraclinice relevă cointeresarea ficatului (creșterea transaminazelor, fosfatazei alcaline, bilirubinemiei și scăderea eliminării BSP) și a sistemului hematopoietic (trombocitopenie, anemie hemolitică, eritroblastoză). Examenul radiologic evidențiază calcifieri intracraniene masive și simetrice în țesutul subependimar al ventriculilor laterali și chiar în regiunile corticale și subcorticale.

Microscopic, la nivelul creierului se remarcă encefalita granulomatoasă cu infiltrație limfoplasmocitară, celule cu incluziuni, hemoragii și necroze localizate subependimar. Se constată și proliferarea de țesut glial în locul neuronilor lezați.

La nivelul ficatului se întîlnesc leziuni de tip inflamator și degenerativ (infiltrații celulare în spațiile Portale și reacție fibroasă periportală sau pericentrolobulară, alterarea epiteliului canalelor biliare și obstruarea acestora de către celule mari cu incluzii). Celulele cu incluzii se găsesc la nivelul tuturor organelor infectate. Odată cu învechirea leziunilor, acestea se răresc.

Evoluție. Aproximativ 1/4 din cazurile de citomegalie congenitală generalizată evoluează spre deces, prin insuficiență poliviscerală și complicații hemoragice terminale (8), iar restul spre vindecare, dar din nefericire cu sechele neurologice.

Scanned with OKEN Scanner

Forma atipică sau incompletă a citomegaliei. Forma incompletă a citomegaliei se caracterizează printr-o simptomatologie mai atenuată, corespunzător afectării unui număr mai restrîns de organe.

În acest cadru, se poate descrie icterul prelungit însoţit de hepatosplenomegalie şi anomalii biologice: hiperbilirubinemie predominant conjugată, transaminaza şi fosfataza alcalină crescute, teste de floculare pozitive şi retenţie de BSP. Cînd leziunile hepatice sînt de tip retenţional, se constată decolorarea scaunelor, hiperbilirubinemie directă şi retenţie colesterolo-lipidică. Incidenţa acestor forme, raportată la totalul icterelor neonatale cu hepatosplenomegalie şi purpură, este între 0,5 şi 4% (2, 10).

În cadrul evoluţiei, Mac Cracken (8) apreciază că splenomegalia poate persista în medie 10 luni (5—40 luni), hepatomegalia 21 luni (5 zile — 4 ani), icterul pînă la 3 luni, iar testele hepatice se pot menţine alterate cîteva luni. Mulţi autori consideră că unele cazuri de ciroză sau atrezie a căilor biliare intrahepatice şi extrahepatice la sugari îşi au originea în infecţia citomegalică din perioada fetoneonatală.

O altă formă atipică de citomegalie este cea hematologică, caracterizată prin trombocitopenie, care persistă mai multe luni, purpură cutanată peteşială, diverse hemoragii, anemie hemolitică şi un număr scăzut de megacariociţi în puncţia medulară.

Localizarea infecţiei citomegalice numai la nivelul plămînilor, rinichilor, tegumentelor (*rash*, erupţie papuloasă) este mai rară.

Citomegalia atipică, deşi are un tablou clinic mai atenuat, ridică serioase probleme în ceea ce priveşte evoluţia ulterioară, deoarece s-a constatat că un mare număr de cazuri prezintă sechele neurologice.

În formele atipice de citomegalie, există posibilitatea afectării numai a sistemului nervos central. În forma neurologică a citomegaliei, cele mai caracteristice leziuni sînt microcefalia şi calcifierile periventriculare. Unii autori (cit. de 7) au arătat că 19% dintre întîrziaţii psihomotor elimină citomegalovirus în urină. Studiind 101 întîrziaţi mintal şi psihomotor, Hanshaw (4) a găsit că toţi microcefalii (26) erau seropozitivi pentru citomegalie, în timp ce dintre normocefali (75) erau seropozitivi numai 8%. Prin analiza manifestărilor neurologice care însoţeau microcefalia, s-a ajuns la concluzia că varietatea acestora este extrem de mare. Astfel se descriu: somnolenţa, hipotonia musculară, areflexia, tetraplegia spastică, accesele de hipertonie şi hiperkinezie, crizele comiţiale, dificultăţile şcolare, tulburările de comportament.

Scanned with OKEN Scanner

Forma latentă a citomegaliei. Hanshaw (cit. de 7) a constatat în cercetările sale că 17 din 100 de nou-născuți aparent sănătoși, dar excretori urinari de citomegalovirus sau cu IgM specifice față de acest virus, vor manifesta ulterior sechele neurologice, mai ales surditate. Nou-născuții cu citomegalie latentă ridică probleme epidemiologice extrem de importante în secțiile de nou-născuți. Cercetarea citomegalovirusului în urină și saliva nou-născuților are mare importanță, deoarece s-a constatat că există excretori fără IgM specifice crescute.

Diagnostic. Cel mai adesea diagnosticul se pune la necropsie, histologic și virusologic. *Intravitam*, diagnosticul de citomegalie se face citologic, iar mai nou serologic și virusologic. În sedimentul urinar și — excepțional — în salivă, lichidul din spălătura gastrică, și în lichidul cefalorahidian se găsesc celule mari, tipice pentru citomegalie. Aceste celule citomegalice au un diametru de 25—30 μ și un nucleu mare, cu diametrul de 10—15 μ, așezat excentric la polul bazal al celulei. În citoplasma abundentă și în nucleu se găsesc incluzii Feulgen pozitive acidofile. În cazuri nesigure, evidențierea acestor celule se poate face bioptic, din parotide și ficat. Serologic, diagnosticul de citomegalie congenitală se face prin evidențierea anticorpilor neutralizați (metodă dificilă) și a IgM specifice (prin imunofluorescență indirectă). Diagnosticul de certitudine se stabilește prin izolarea virusului din urină și cultivare pe fibroblaști umani. Identificarea se face microscopic, pe baza efectului său citopatogen.

Tratament. Tratamentul este simptomatic. Se încearcă exsanguinotransfuzia, cînd bilirubinemia este mare și sindromul discrazic sanguin prezent. Corticoterapia poate influența nefavorabil evoluția procesului infecțios acut. Interferonul ar putea avea acțiune favorabilă, cînd infecția survine la sfîrșitul sarcinii (Rossier).

Profilaxia prin vaccinarea împotriva virusului citomegalic nu este încă rezolvată. Se recomandă întreruperea sarcinii la primigestele excretoare de virus.

BIBLIOGRAFIE

1. **Allasmith M., McClellan B. H., Butterworth M., Maloney J. R.** — J. Pediat., 1968, 72, 276.
2. **Birnbaum G., Lynch J. I., Margileth A. M.** și colab. — J. Pediat., 1969, 75, 789, 795.
3. **Cappel D., Mac Farlane M. N.** — J. Path. Bact., 1947, 59, 385—398.
4. **Hanshaw J. B.** — New. Engl. J. Med., 1966, 275, 476—479.
5. **Hanshaw J. B.** — J. Pediat., 1969, 75, 1 179—1 185.
6. **Hayes K.** — Austr. Ped. J., 1974, 10, 56.

Scanned with OKEN Scanner

7. **Gomes H., Remy G., Hopfener C., Leroux B.** — Med. infant., 1975, 4, 489—515.
8. **McCracken G. H., Shinefiel H. R., Cob B. K.** și colab. — Amer. J. Dis. Child., 1969, 117, 522—542.
9. **McCracken G. H., Shinefield H. R.** — Pediatrics, 1965, 36, 933.
10. **Stern H., Elek S. D.** — J. Hyg., 1965, 63, 79.

II.9.1.2. HEPATITA NEONATALĂ

Hepatita neonatală este o afecțiune gravă, care a fost mai bine individualizată între icterele retenționale ale nou-născutului numai în ultimul timp. Descoperirea particularităților sale evolutive către atrezia căilor biliare a permis lui Landing să denumească hepatita, atrezia căilor biliare și chistul coledocului, colangiopatie obstructivă infecțioasă.

Etiopatogenie. Progresele făcute în cunoașterea hepatitei neonatale sînt legate de rezultatele obținute, mai ales în ultima decadă, în studiul virusurilor „candidate la titlul de virus hepatitic" (așa cum sînt considerate încă de către comitetul de experți O.M.S.) și cu deosebire de studiile făcute asupra antigenului Australia.

Cele mai sensibile teste de evidențiere a antigenului Au sînt hemaglutinarea pasivă și dozarea radioimunologică (11). Totuși, aceste teste nu permit detectarea antigenului cînd concentrația serică a acestuia este mică.

Frecvența hepatitei la gravidă este variabilă. Datele publicate de diferiți autori situează incidența ei între 1‰ și 8,5%. Ea îmbracă aspecte deosebit de dramatice în țările în curs de dezvoltare, unde mortalitatea este de 24% la gravide și 45,5% la fetii lor, 11% la negravide și 7% la bărbați (Payet, cit. de 4).

Cifre epidemiologice mai reale par a fi cele referitoare la hepatita de tip B. În America, proporția purtătorilor sănătoși de antigen asociat hepatitei B (BH) este 0,1%, în timp ce în Asia și Oceania este 20% (4).

Cifra purtătorilor este mai mare la copiii ale căror mame sînt purtătoare de virus, în timp ce proporția acestora este excepțional de mică în cazurile în care tatăl este purtător. Acest aspect a permis lui Blumberg să acorde un rol important factorului ereditar în transmiterea bolii.

Transmiterea antigenului HB de la gravidă la făt și sugar se face pe cale transplacentară (6, 8, 10), în timpul nașterii și după naștere, prin contaminare digestivă (7, 10). Nu este încă stabilită frecvența hepatitei în raport cu calea de contaminare.

Schweitzer și colab. (10) au găsit antigenul HB la 50% dintre copiii ale căror mame au contractat hepatita în timpul gestației și

Scanned with OKEN Scanner

în primele 2 luni după naștere. Dintre copiii contaminați, 11% au făcut un sindrom icteric pasager la vîrsta de 3—4 luni, însoțit de creșterea anticorpilor specifici și dispariția antigenemiei, iar restul — pe lîngă o stare de sănătate aparentă — au prezentat creșterea transaminazelor GOT și antigenemie pozitivă.

Simptomatologie. Pînă în prezent nu sînt dovezi certe în ceea ce privește rolul hepatitei epidemice în geneza malformațiilor.

S-a dovedit că hepatita poate induce avortul, moartea fătului și nașterea prematură, dar nu s-a stabilit dacă aceasta se datorește acțiunii directe a virusului asupra produsului de concepție sau este legată de gravitatea bolii la gravidă.

La nou-născut, hepatita se manifestă tardiv, între 3 săptămîni și 3 luni după naștere, prin icter moderat, sclerotegumentar, uneori cu tentă verzuie, hepatomegalie și mai rar splenomegalie.

Examinările biologice relevă în mod obișnuit sindromul colostazei și mai rar și mai discret cel al citolizei și insuficienței hepatocelulare.

Sindromul colostazei se traduce prin: hiperbilirubinemie cu fracțiunea conjugată predominantă, hiperlipemie, hiperfosfatazemie, scaune acolice, cu conținut crescut de lipide, iar în urină se află săruri și pigmenți biliari.

Sindromul citolizei hepatice se manifestă prin creșterea transaminazelor, ornitin-carbamil-transferazei și leucinaminopeptidazei, iar sindromul insuficienței hepatocelulare prin scăderea activității factorilor de coagulare din complexul protrombinic. Testele de labilitate serică nu prezintă modificări edificatorii.

Diagnostic diferențial. În cadrul diagnosticului diferențial, clinicianul va avea în atenție rubeola, citomegalia, herpesul neonatal, infecția Echo, toxoplasmoza, sifilisul, sindromul de bilă groasă după incompatibilitatea sanguină fetomaternă, erorile înnăscute de metabolism (galactozemia, fructozemia, tirozinemia etc.).

Cel mai dificil diagnostic diferențial este între hepatită și atrezia căilor biliare. Cel mai adesea, manifestările clinice și biochimice ale celor două stări patologice sînt asemănătoare. În cazurile de hepatită intens colostatică, tubajul duodenal, proba excreției fecale de roșu-bengal, colangiografia intravenoasă și chiar intraoperatorie nu reușesc să tranșeze diagnosticul diferențial cu atrezia căilor biliare. Zeltzer și colab. (12) afirmă că prin determinarea α-fetoproteinei serice se poate face diagnosticul diferențial între hepatită și atrezia căilor biliare. În hepatită, α-fetoproteina apare în ser și atinge valori mai mari de 4 mg/100 ml, în timp ce în atrezia căilor biliare aceasta este absentă. În mod nor-

Scanned with OKEN Scanner

mal, α-fetoproteina se sintetizează numai în viața fetală și în prima săptămînă după naștere.

Un grad de incertitudine de 20% (1) în discriminarea hepatitei de atrezia căilor biliare rămîne și după examenul histopatologic al fragmentului de țesut hepatic obținut prin puncția biopsie (atenție la testarea prealabilă a factorilor de coagulare).

Astfel, semnele inflamatorii (infiltrația spațiilor porte cu mononucleare) și alterarea extinsă a hepatocitelor, cu transformarea lor în celule gigante — expresie caracteristică a hepatitei infecțioase — se pot constata și în atrezia căilor biliare la aproape jumătate din numărul cazurilor.

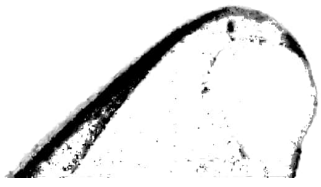
Nici semnele histologice caracteristice colostazei din atrezia căilor biliare extrahepatice, neocanaliculele biliare și trombii biliari din canalele interlobulare nu diferențiază satisfăcător cele 2 afecțiuni. Astfel, 10% dintre cazurile de hepatită prezintă neocanalicule biliare. Pentru hepatită, este caracteristică absența trombilor biliari, dar aceasta nu tranșează diagnosticul diferențial, fiindcă această absență se remarcă și la mai bine de jumătate dintre cazurile de atrezie a căilor biliare.

În ceea ce privește fibroza hepatică din atrezia căilor biliare, se apreciază că este mult mai intensă decît în ciroza biliară, avînd alte cauze, ceea ce sugerează și asocierea componentei infecțioase la cea obstructivă.

Din cele de mai sus reiese că asemănările între hepatită și atrezia căilor biliare sînt așa de mari, încît uneori nici colangiografia și nici examenul histopatologic nu elucidează diagnosticul diferențial.

Această asemănare ar pleda, după unii autori, pentru patogenia comună a celor două afecțiuni.

Pentru cadrul patogenic comun al celor două stări patologice, mai pot fi luate în considerare și alte argumente, ca, de pildă, apariția tardivă a icterului în atrezia căilor biliare. Dacă atrezia ar fi congenitală, icterul ar trebui să debuteze imediat după naștere. De asemenea se poate invoca raritatea atreziei la copiii născuți morți sau decedați în perioada neonatală precoce. Cînd a fost găsită totuși, era asociată cu malformația căilor extrapancreatice — cu care se știe că are origine embrionară comună. Dupouy (4) citează pe Hays și colab. care, prin cercetările lor seriate, colangiografice și histologice, au observat transformarea hepatitei în atrezie și apariția chistului coledocian în același timp cu atrezia de căi biliare. S-a mai descris observația după care unii copii din aceeași fratrie au făcut hepatită, iar ceilalți atrezie de căi biliare.



Scanned with OKEN Scanner

Evoluție. După Gelis și Thaler (cit. de 4), mortalitatea prin hepatită în primele 4 luni este în jur de 20%, vindecarea cu sechele 20% și vindecarea fără sechele 60%.

Nu se cunosc factorii care condiționează evoluția bolii spre vindecare, atrezie de căi biliare sau ciroză. Blumberg afirmă că toleranța față de antigenul HB se transmite maternal, autosomal recesiv. El consideră că homozigoții vor deveni purtători cronici sau vor face hepatită cu evoluție spre atrezie de căi biliare. De asemenea, Blumberg consideră că și antigenitatea agentului patogen este modificată de unele proteine ale gazdei, care intră în componența antigenului.

Tratament. Pentru tranșarea diagnosticului diferențial, este bine ca intervenția operatorie să se facă în primele 2 luni, deoarece s-a observat că o ciroză biliară se poate instala chiar pînă la vîrsta de 3 luni.

Tratamentul hepatitei neonatale este simptomatic și esențial dietetic. Regimul obișnuit constă din glucide și proteine, iar aportul de lipide va consta din trigliceride cu lanț mediu, deoarece în cazurile de hepatită există dificultăți importante de emulsionare a grăsimilor. Se vor prescrie vitamine sub forma hidrosolubilă (A, D, E, K). Colestiramina favorizează secreția biliară și reduce pruritul. În ceea ce privește corticoterapia, aceasta este contraindicată de către unii autori, care susțin că nu influențează favorabil evoluția și în plus crește riscul suprainfecției.

BIBLIOGRAFIE

1. **Alagille D., Gautier M., Habib E. C., Dommergues J. P.** — Arch. franç. Pédiat., 1969, 26, 283.
2. **Alagille D.** — Amer. J. Dis. Child., 1972, 123.
3. **Blumberg B. S., Gerstley B. J. S., Hungerford D. A.** și colab. — Ann. Int Med., 1967, 66, 924.
4. **Dupouy D., Rémy G., Schmauch M. A., Roussel B.** — Méd. infant., 1975, 4, 543, 557.
5. **Hays D. N., Woolley M. M., Snyder W. H.** și colab. — J. Pediat., 1967, 71, 598.
6. **Holzbach R. T.** — Arch. int. Med., 1972, 130, 234.
7. **Kattamis C. A., Demetrios D., Matsaniotis N. S.** — Pediatrics, 1974, 54, 157.
8. **Keys T. S., Sever J. L., Hewitt W. L., Gitnick G. L.** — J. Pediat., 1972, 80, 650.
9. **Landing B. H.** — Pediatrics, 1974, 53, 647.
10. **Schweitzer I. L., Dunn A. E., Peters R. L., Spears R. I.** — Amer. J. Med., 1973, 55, 762.
11. **Vyas G. N., Shulman N. R.** — Science, 1970, 170, 332.
12. **Zeitzer P. M., Neerhout R. C., Fonwalsrud E. W., Stiehm E. R.** — Lancet, 1974, I, 7 854.

Scanned with OKEN Scanner

II.9.1.3. LISTERIOZA

Listerioza este o boală infecțioasă banală la adult și extrem de gravă la făt și nou-născut.

Etiopatogenie. Agentul patogen al listeriozei, *Listeria monocytogenes*, este un germen grampozitiv din familia *Corynebacteriaceae*. Are lungime variabilă, de la aceea a unui cocobacil de 1—1,5 μ pînă la 15—20 μ, în cazul formelor filamentoase. Este mobil, datorită unui număr variabil de cili peritrichi.

Animalele constituie cel mai important rezervor de *Listeria*. Contaminarea oamenilor cu *Listeria* se face de la animale și produsele acestora — lapte, carne, ouă.

Mai este posibilă și contaminarea interumană, de la bolnavi sau purtători. Prezența germenilor în uretră, orificiul colului uterin și vagin face posibilă contaminarea pe cale venerianã.

Fătul se contaminează de la mamă în 3 moduri: transplacentar, prin ascensiunea germenilor din căile genitale în sacul amniotic, și în timpul nașterii, prin secrețiile căilor genitale. Cel mai adesea, contaminarea fătului se face spre sfîrșitul sarcinii și mult mai rar în primul trimestru de sarcină.

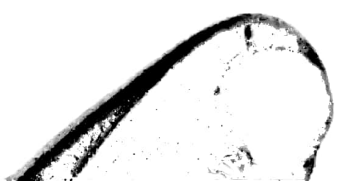
Incidența listeriozei la adult nu este bine stabilită, deoarece — așa cum am menționat mai sus — boala îmbracă cel mai adesea o alură banală. Rose (cit. de Mesmin și colab.) a constatat că din totalul nou-născuților decedați, sînt infectați cu listeria 2,2%. Statisticile germane găsesc un caz de listerioză la 1 000 de decese fetale.

Anatomie patologică. Macroscopic, elementele specifice pentru listerioză sînt niște noduli albi-gălbui, cu un diametru de 3—4 mm. Aceste elemente se observă la suprafața placentei și pe suprafața de secțiune a acesteia. În cazul nou-născutului decedat, nodulii se observă în suprarenale, ficat, plămîn, nevrax, faringe, esofag, tegumente etc. (de unde denumirea de *granulomatosis infanti-septica*, dată la început acestei boli).

Microscopic, aspectul este acela de granuloame reticulohistiocitare, în care se pot evidenția și listerii. În evoluția lor, nodulii se necrozează (începînd de la centru) și apoi se sclerozează la periferie.

Simptomatologie. La gravidă, simptomatologia listeriozei este nespecifică și se manifestă ca o stare gripală sau dispepsie cu subicter, leucoree, bronșită, astenie, cefalee, puseu de adenopatie cervicală, infecție urinară, hipertermie înainte de naștere.

Infectarea produsului de concepție poate induce avortul, nașterea prematură și listerioza neonatală.



Scanned with OKEN Scanner

La nou-născut, listerioza se poate manifesta ca o infecție generalizată nespecifică, cu evoluție dramatică sau mai puțin gravă, ca o meningită sau pneumopatie dispneizantă. Infecția cu listeria poate fi și asimptomatică.

Forma generalizată a listeriozei se manifestă încă de la naștere, prin icter cu hepatosplenomegalie, tentă gri a tegumentelor, insuficiență respiratorie, hiperreflectivitate sau convulsii și diateză hemoragică prin coagulopatie de consum.

Specific pentru listerioză este prezența la nivelul faringelui a unor granulații de culoare alb-gălbuie, iar la nivelul tegumentelor a unor macule centrate de microvezicule sau pustule. Se mai poate constata o secreție oculonazală abundentă.

Forma meningeană a listeriozei debutează mai tardiv, între 3 și 28 de zile. La nou-născut, simptoamele de iritație meningeană sînt mai șterse, motiv pentru care, în prezența contextului infectant matern și a unor simptoame generale ca: refuzul lichidelor, vărsături, anxietate, reflexe vii, hiperestezie, convulsii și febră, se va efectua puncția lombară. Lichidul cefalorahidian conține polinucleare alterate și mononucleare, iar alteori este hemoragic.

Forma pulmonară a listeriozei se manifestă de asemenea necaracteristic, prin dispnee, polipnee și perioade de apnee. Radiologic, în ambii cîmpi pulmonari se constată opacități micronodulare sau liniare difuze, corespunzătoare leziunilor alveolare, respectiv interstițiale. Uneori apare imaginea unei atelectazii pulmonare segmentare.

Forma asimptomatică, depistată numai prin examinări bacteriologice, necesită tratament, deoarece poate declanșa o infecție diseminată.

Evoluție. Forma generalizată a listeriozei evoluează cel mai adesea spre deces, antrenînd o coagulopatie de consum și enterocolita ulceronecrotică.

Forma pulmonară și meningeană are un prognostic mai bun, dar ultima poate antrena sechele neurologice și hidrocefalie.

Diagnosticul listeriozei la mamă se stabilește prin evidențierea germenului din secreția faringiană, din secreția vaginală, din colul uterin, din urină, lichidul amniotic și placentă. În formele septicemice, hemocultura este de asemenea pozitivă. La nou-născut, izolarea germenului se face din sînge, lichid cefalorahidian, secreție faringiană și oculonazală, pustule cutanate, meconiu și, în caz de deces, din viscere. În prezent, germenul se depistează rapid din meconiu, prin tehnica imunofluorescenței.

Tratament. În prezent, cei mai mulți autori recomandă pentru tratamentul listeriozei Ampicilina și Kanamicina.

Scanned with OKEN Scanner

Femeia gravidă va primi 2—4 g de Ampicilină/zi, iar în septicemii sau encefalite pînă la 10 g/24 de ore, timp de 15 zile, după care se va repeta controlul bacteriologic. Acest tratament se va repeta cu ocazia unei noi sarcini.

Nou-născutul va primi Ampicilină în doză de 200 mg/kilocorp/zi, intravenos sau intramuscular și Kanamicină intramuscular, 15 mg/kilocorp/zi. În forma generalizată, durata tratamentului va fi de 15—21 de zile pentru Ampicilină și mai scurtă pentru Kanamicină, din cauza efectelor sale toxice. În prezența meningitei, durata tratamentului va fi în raport cu normalizarea lichidului cefalorahidian. Alături de antibioterapie, se vor lua măsurile necesare de reanimare: confort termic, oxigen, respirație artificială, la nevoie, combaterea acidozei, aport caloric și exsanguinotransfuzie cu sînge heparinat în coagularea intravasculară diseminată (1 mg la 100 ml sînge).

Profilaxia. Gravidele cu stări febrile, simptoame de infecție urinară, leucoree, vor fi controlate bacteriologic și serologic.

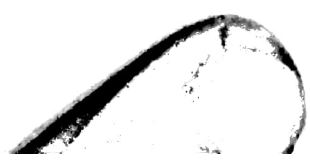
La naștere nu se va scăpa din vedere examenul sistematic al placentei, examenul bacteriologic al lichidului amniotic și apoi examenul lohiilor.

BIBLIOGRAFIE

1. **Alison F., Sarrut S.** — Arch. franç. Pédiat., 1967, 24, 269.
2. **Bret A. J., Durieux R.** — Rev. franç. Gynec., 1965, 60, 145.
3. **Fessard Ol., Schichle M. J., Chauviere-Graic F.** și colab. — Ann. Pédiat., 1973, 20, 10, 723.
4. **Lamburts J., Lesage B., Joly J. B.** și colab. — Rev. pédiat., 1970, 9, 609.
5. **Mesmin F., Remy G., Jacotot T., Couchot J.** — Med. infant., 1975, 4, 568—577.
6. **Sarrut S., Alison F.** — Arch. franç. Pédiat., 1967, 24, 285.

II.9.1.4. RUBEOLA CONGENITALĂ

Rubeola este o boală infecțioasă de etiologie virotică, care determină cele mai multe embriopatii. După Antoniadis, incidența îmbolnăvirilor prin rubeolă crește spre vîrstele mai mici, cu excepția primului an de viață, cînd este limitată de imunitatea pasivă transplacentară. El a arătat că pînă la vîrsta de un an, proporția sugarilor seropozitivi scade de la 94% la 11%. Această dinamică serologică reflectă stingerea imunității specifice pasive și numărul mic de copii care contractează boala în această perioadă de vîrstă. În continuare, numărul persoanelor seropozitive atinge aproximativ 38% între 1 și 5 ani, 51%, între 6 și 11 ani, 64% între



Scanned with OKEN Scanner

12 și 15 ani, 71% între 16 și 20 ani și peste 90% între 21 și 40 ani. Sever și White găsesc rubeola la mamă între 1 și 22‰.

Datele în legătură cu incidența rubeolei congenitale variază de la un autor la altul. În general, se admite că, dacă infecția rubeolică survine în prima lună de sarcină, probabilitatea embriopatiei ar fi de 33—50%, în luna a II-a de 25%, în luna a III-a de 15%, iar apoi în restul sarcinii, riscul fetopatiei ar fi numai de 2—4%. Sever și White găsesc incidența rubeolei la făt între 0,7 și 7‰.

Etiologie și patogenie. Rubeola este cauzată de un virus. Rezervorul de virus este omul bolnav, iar calea de transmitere este aerogenă, prin picăturile Pflügge. La poarta de intrare — nazofaringele, — virusul se multiplică și apoi trece în circulația generală dînd viremia. În faringe, virusul este prezent cu aproximativ 8 zile înainte de erupție și 5 zile după. Virusul are afinitate deosebită pentru țesutul limfatic și țesuturile tinere ale embrionului și fătului.

În faza de viremie, de la 5—7 zile înainte de debut pînă la dispariția exantemului, gravida cu rubeolă, infectează placenta și produsul de concepție. Virusul pătruns în spațiile interviloase provoacă leziuni nespecifice de placentită virală, apoi, prin diseminare, ajunge la produsul de concepție, unde — prin alterarea metabolismului acizilor nucleici — produce embriopatia sau fetopatia rubeolică.

Gravitatea leziunilor este cu atît mai mare cu cît infectarea produsului de concepție survine mai devreme.

Rubeola la gravidă

Simptoame. Perioada de incubație variază între 10 și 20 zile. Invazia bolii are caracter insidios, cu discret catar rinofaringian, subfebrilități și micropoliadenopatie generalizată caracteristică. Adenopatiile apar la început în regiunea cervico-submaxilară și apoi se generalizează. Ganglionii au mărimea unor boabe de fasole, sînt ușor sensibili și adesea persistă și după perioada eruptivă.

După 1—3 zile de la debut, survine perioada de stare a bolii sau perioada eruptivă, care ține 3—4 zile. Exantemul este micromaculos, de mărimea unei gămălii de ac sau a bobului de orez, mai pal decît în rujeolă, apare inițial pe față și se generalizează apoi în 1—2 zile.

Modificările hematologice, limfocitoza și plasmocitoza survin la 25% din cazuri și sînt expresia unei limfadenite. Aceste modi-

Scanned with OKEN Scanner

ficări sînt maxime în ziua a 4-a—a 5-a de boală, pentru ca, la sfîrșitul primei săptămîni și uneori după 2—3 săptămîni de la debutul bolii, leucograma să se normalizeze. Umoral, anticorpii care inhibă hemaglutinarea au cel mai înalt titru în a treia săptămînă de boală. Mai puțin sensibilă este reacția de fixare a complementului și reacția de neutralizare, care se pozitivează ceva mai tîrziu decît reacția de hemaglutinare și se negativează mai devreme.

Între formele de manifestare clinică ale rubeolei congenitale la nou-născut, se descrie sindromul malformativ, hipotrofia staturoponderală și rubeola activă.

Sindromul malformativ. Embriopatia rubeolică a fost descrisă de Gregg și Swan în 1941. Ea se delimitează prin triada simptomatică: cardiopatie, cataractă și surditate.

Cardiopatia este prezentă la 2/3 din cazurile cu embriopatie. Se manifestă prin persistența canalului arterial, comunicare interatrială și interventriculară.

Anomaliile oculare se găsesc la jumătate din cazurile de rubeolă congenitală. Se manifestă prin cataractă, microoftalmie, pseudoretinită pigmentară, opacități corneene, glaucom, colobomă și uneori strabism.

Defectele auditive sînt prezente la 30% din cazuri și se manifestă prin surditate de percepție. Asociat, putem întîlni tulburări de echilibru și malformații ale urechii externe.

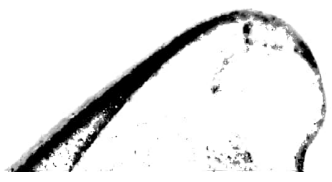
Mai există și alte anomalii legate de rubeola congenitală, anomalii dentare, micrognatie, microcefalie, hidrocefalie, diplegie spastică, palat ogival, atrezie de esofag, boala Hirschprung etc.

Hipotrofia staturoponderală. Boue și colab au arătat că virusul rubeolei perturbă creșterea produsului de concepție, prin inhibarea diviziunii celulelor și citoliză. Se apreciază că mai bine de 50% din nou-născuții cu rubeolă congenitală au la naștere, atît greutatea (2 000—2 500 g), cît și talia mai mică față de vîrsta gestațională.

Rubeola congenitală activă. Între manifestările clinice mai frecvente care atrag atenția asupra rubeolei congenitale active la nou-născut, amintim purpura trombocitopenică, hepatita și encefalita.

Purpura trombocitopenică apare la naștere sau în primele 2 zile după naștere și durează cîteva zile sau se manifestă în pusee timp de mai multe luni, cu trombocitemia mai mică de 90 000/mm^3, uneori cu anticorpi plasmatici antiplachetari și cu o măduvă săracă în megacariocite.

Icterul și hepatosplenomegalia sînt mai rare în cadrul unei hepatite cu celule gigante, dar gravitatea constă în evoluția acesteia



Scanned with OKEN Scanner

spre atrezia de căi biliare și ciroză. Adesea, în acest context apare și coagulopatia de consum.

Encefalita, manifestare frecventă a rubeolei, se exteriorizează pe plan clinic prin: opistotonus, bombarea fontanelei, tulburări vasomotorii, convulsii, tulburări de deglutiție. Anatomopatologic, se caracterizează prin hemoragii periventriculare și leptomeningită. În lichidul cefalorahidian apare hipercitoză (15—20 elemente/mm^3) și creșterea concentrației de albumină (peste 1 g/litru).

Modificările lichidului cefalorahidian durează aproximativ 2 luni.

Destul de frecvent mai apar benzi hipercalcifiate în metafizele oaselor lungi, care alternează cu zone radiotransparente, ce durează cîteva luni.

S-a mai descris miocardita evolutivă și pneumonia interstițială — rebele la tratament.

Între formele de rubeolă congenitală, cea mai importantă din punct de vedere epidemiologic este infecția cronică asimptomatică a nou-născutului. La aceste cazuri, virusul se izolează din secreția nazofaringeană și din urină timp de luni și chiar ani de zile, constituind un important rezervor de infecție pentru maternități și cei din jur.

Diagnosticul precoce al rubeolei la gravide este de mare importanță pentru viitorul produsului de concepție. Diagnosticul se bazează pe noțiunea de contact infectant, micropoliadenopatie generalizată, exantem și plasmocitoză. Izolarea virusului nu este o metodă curentă de laborator, din cauza unei tehnici mai pretențioase. Eliminarea virusului la bolnavă este prezentă cu o săptămînă înainte de exantem. Virusul se poate găsi în placentă sau organele fetale în caz de avort, în faringele nou-născuților atinși de malformație și în lichidul cefalorahidian.

Diagnosticul serologic este tardiv pentru prevenirea rubeolei congenitale. Pentru diagnosticul diferențial cu rujeola, scarlatina, exantemul toxic și mononucleoza infecțioasă, se impun examinările de laborator, serologice și virusale, la gravidă.

Pentru diagnosticul serologic de rubeolă recentă, se fac două determinări consecutive, la interval de 2—3 săptămîni. Diagnosticul este pozitiv în cazul în care, la a doua determinare, serologia se pozitivează sau titrul anticorpilor crește cu de peste 4 ori față de valorile titrului de la prima determinare. Cînd titrul anticorpilor are același nivel și prima determinare s-a făcut la mai puțin de o săptămînă de la data contactului infectant, anticorpii provin de la o infecție mai veche.

Scanned with OKEN Scanner

Incertitudinea diagnosticului de infecție recentă crește pe măsură ce data primei recoltări serologice este mai tardivă în raport cu contactul infectant, știindu-se că titrul anticorpilor atinge valoarea maximă la 3 săptămîni de la debutul bolii.

La nou-născutul cu rubeolă congenitală, imunoglobulinele de tip M au valori plasmatice crescute. Concentrații normale sau chiar scăzute de IgM se găsesc în cazul în care a fost afectat și sistemul imunitar. La nou-născuți se vor găsi însă și anticorpi IgG, transmiși de la mamă prin intermediul placentei.

Tratamentul vizează produsul de concepție și are caracter numai profilactic. Știindu-se că rubeola poate determina pe lîngă embriopatii și fetopatii, gravida va evita pe cît posibil în oricare parte a sarcinii contactul infectant cu bolnavii de rubeolă. Dacă contactul infectant s-a produs sau e probabil, profilaxia rubeolei congenitale constă în administrarea la gravidă a unei doze de gamaglobulină mai mare de 35 ml, iar jumătate din această doză se va repeta din 8 în 8 zile timp de 4 săptămîni. Gamaglobulina specifică dă rezultate superioare. După un interval mai mare de 4—5 zile de la data contactului infectant sau după apariția exantemului, terapia profilactică cu gamaglobulină este ineficace.

Un mare număr de cazuri de rubeolă evoluează asimptomatic (25%) sau atipic, cazuri care însă sînt la fel de nocive pentru făt. Aceasta, împreună cu dificultatea profilaxiei cu gamaglobulină în faza preeruptivă a bolii, face ca adevărata profilaxie a rubeolei congenitale să constea în vaccinarea tuturor femeilor seronegative și chiar a celor seropozitive înainte de sarcină. Pentru a evita infectarea produsului de concepție prin vaccinare, se preconizează aplicarea vaccinului în perioada lăuziei. Se mai recomandă vaccinarea fetelor în perioada pubertară sau prenuptial, evitîndu-se concepția 3 luni după vaccinare. Revaccinarea sau vaccinarea lăuzelor care au avut în antecedente boala este importantă, deoarece nu se cunoaște încă durata eficienței profilactice a imunizării active artificiale sau naturale.

Drept dovadă, unii autori citează cazuri de rubeolă congenitală provenite de la mame seropozitive.

În cazul în care infectarea rubeolică a gravidei este sigură și profilaxia nu mai este posibilă, legislația statului nostru recomandă întreruperea sarcinii.

BIBLIOGRAFIE

1. **Antoniadis G., Koutsouleris I., Timm H.** — Zbl. Bakt. I. Orig., 1971, 216, 286.
2. **Boue A., Boue J. G.** — Amer. J. Dis. Child., 1969, 118, 45.

Scanned with OKEN Scanner

3. **Chin J., Ebbin A. J., Wilson M. G., Lennette E. H.** — J. Amer. med. Ass., 1971, 215, 632.
4. **Fodor O.** şi colab. — Tratat elementar de medicină internă, Ed. Dacia, Cluj, 1972, p. 35.
5. **Heggie A. D.** — Ped. Clin. N. Amer., 1966, 13, 251.
6. **Korones S. N., Ainger L. E., Monif G. R. G.** şi colab. — Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 434.
7. **Lambert H.** — Lancet, 1965, 11, 256.
8. **Lambertz J.** — Med. Infant., 1973, 80, 294.
9. **Monnet P.** — Rev. Prat. (Paris), 1971, 5, 517.
10. **Olive D.** — Med. Infant., 1971, 9, 581.
11. **Prinzie A.** — Dtsch. med. Wschr., 1971, 96, 1 367.
12. **Sever J. L.** — Comunicare la a III-a Conferinţă de la Haga 7—13. IX. 1969, p. 180.

II.9.1.5. TOXOPLASMOZA

Toxoplasmoza este cea mai frecventă boală infecţioasă a fătului. În Europa această fetopatie se întîlneşte în proporţie de 7 cazuri la 1 000 de naşteri. Studii serologice sistematice făcute în diferite ţări au arătat că populaţia adultă este infectată cu toxoplasmă în proporţie masivă de 50—80% (2, 3).

Etiologie. Agentul patogen al toxoplasmozei este un protozoar, identificat în 1908.

Ciclul natural al toxoplasmei s-a descoperit numai în ultimii ani. Se reproduce sexuat, prin intermediul unei gazde obligatorii — pisica şi asexuat, fără specificitate. Parazitul ingerat de pisică sub formă vegetativă (intracelulară) sau chistică, se transformă la nivelul epiteliului intestinal în gameţi masculini şi feminini, din a căror unire ia naştere oocitul. Oocitul eliminat prin dejecţie, în prezenţa aerului şi umidităţii, dă 2 sporocite care, prin rezistenţa lor, asigură marea difuzibilitate a bolii. Infestarea se poate face prin intermediul mîinilor şi alimentelor murdare (sporocite) şi prin ingestia de carne infestată (chisturi). Izvorul principal de infecţie îl constituie consumarea cărnii de porc insuficient fiartă şi parazitată de chisturi. Un rol mai puţin important în infecţie revine contactului cu animalele domestice bolnave, îndeosebi pisica şi cîinele.

Protozoarul se localizează strict intracelular, unde se multiplică (pseudochisturi). Toxoplasmele libere, rezultate din distrugerea celulelor, vor invada în continuare celulele noi, indemne.

Anatomopatologic, s-au evidenţiat: în creier, ficat, ochi, endometru, miometru, chisturi latente, formate dintr-o membrană de origine parazitară, care conţine mii de toxoplasme. Aceste chisturi, care persistă mai mulţi ani în ţesuturi, se reactivează în anumite

Scanned with OKEN Scanner

condiţii, cum este perioada graviditătii şi pot determina septicemii, cu noi posibilităţi de localizare.

Simptoame. La gravide şi la adulţi în general, mai mult de 60% din formele acute şi subacute de toxoplasmoză evoluează asimptomatic. Cazurile cu simptomatologie netă sînt rare, iar simptomatologia este necaracteristică, îmbrăcînd adesea aspectul unei stări gripale. La gravidă, stările subfebrile, cefaleea de durată şi mai ales poliadenopatia cervicală şi occipitală trebuie să ne sugereze bănuiala unei toxoplasmoze.

Forma cronică a infecţiei cu toxoplasme este asimptomatică şi are ca bază anatomopatologică chisturile latente, inactive, localizate în diferite organe, cu deosebire în miometru şi endometru. Reacutizarea toxoplasmozei latente, cu eliberarea în sînge a toxoplasmelor, este destul de frecventă în timpul graviditătii.

Toxoplasmoza congenitală. Dintre gravidele cu toxoplasmoză clinic manifestă, numai la 10% survine infectarea produsului de concepţie. Patogenia toxoplasmozei congenitale poate fi hematogenă şi prin contagiune directă, din aproape în aproape.

Forma acută şi subacută a toxoplasmozei la gravidă, în faza cu parazitemie infectează produsul de concepţie prin intermediul placentei şi cordonului ombilical.

Forma latentă a toxoplasmozei poate infecta fătul în fazele de reacutizare cu parazitemie, dar mai rar. În general, infectarea produsului de concepţie se face în acest caz direct, de la endometru (9) sau miometru (8), cu ocazia nidării oului la peretele uterin. În faza de nidare, trofoblaştii, prin acţiunea lor triptică, deschid chisturile şi pseudochisturile din endometru şi miometru, iar toxoplasmele eliberate invadează embrionul sau fătul. Toxoplasmele care invadează produsul de concepţie se cantonează îndeosebi în sistemul nervos central, retină, ficat şi ganglionii limfatici. Anatomopatologic, leziunile sînt de tip inflamator cronic (granuloame), cu zone de necroză şi calcifieri.

Simptoame. În cadrul toxoplasmozei congenitale, se pot delimita următoarele manifestări clinice:

— Cînd produsul de concepţie este afectat în faza embrionară, se produce avortul şi moartea embrionului. Din acest motiv, malformaţiile sau embriopatia toxoplasmozică sînt foarte rar întîlnite.

— Infectarea fătului cu toxoplasma (fetopatia toxoplasmotică) se poate manifesta la nou-născutul matur sau prematur sub 3 forme clinice: forma clasică sau sechelară, forma acută cu alură de infecţie generalizată şi forma latentă.

Scanned with OKEN Scanner

Cînd infecţia intrauterină este mai veche de 1—2 luni, nou-născutul prezintă forma clasică sau forma *sechelară* a toxoplasmozei fetale. Această formă asociază triada simptomatică a lui Sabin Feldman: corioretinita, calcifieri intracerebrale şi hidrocefalia. Hidrocefalia sau microcefalia pot fi însoţite de convulsii, torpoare şi alte tulburări neurologice. Calcifierile intracerebrale în formă de noduli sau linii curbe se găsesc diseminate sau localizate periventricular. Corioretinita cicatriceală se întîlneşte mult mai frecvent decît forma inflamatorie acută.

Nou-născutul cu toxoplasmoză sechelară mai poate prezenta şi hepatosplenomegalie cu icter.

Cînd infecţia fătului survine spre sfîrşitul gestaţiei şi anume în ultimele zile sau săptămîni de sarcină, nou-născutul poate prezenta forma *acută* a toxoplasmozei, cu aspect de infecţie generalizată. Între simptoame, se semnalează: febra, erupţiile maculo-papuloase pe plante şi palme, semnele de meningoencefalită acută, cu proteinorahie mai mare de 0,90 g‰, pleiocitoză cu limfocitoză peste 60 de celule, glicorahie scăzută, icter cu hepatosplenomegalie, diateză hemoragică, trombocitopenie, anemie cu eritroblastoză, enterocolită hemoragică, edeme generalizate, pneumopatie interstiţială, miocardită, limfadenite.

Forma latentă a toxoplasmozei fetale se întîlneşte la 4/5 din totalul toxoplasmozelor congenitale (1). La naştere, aceşti copii apar sănătoşi. După săptămîni, luni, pînă la 1—2 ani, poate surveni o hidrocefalie moderată, convulsii, nistagmus, corioretinită, întîrziere în dezvoltarea psihomotorie. O întîrziere somatică şi motorie în perioada primei copilării, care nu este clarificată etiologic, poate sugera şi o toxoplasmoză latentă.

Diagnosticul de certitudine se bazează pe examenul parazitologic, care va fi efectuat ori de cîte ori suspectăm o astfel de etiologie. Suspectarea toxoplasmozei la gravidă se face pe baza următoarelor date anamnestice:

— dacă a născut un copil cu toxoplasmoză;
— dacă a avut naşteri repetate cu feţi malformaţi sau morţi;
— dacă a avut contact cu animale bolnave de toxoplasmoză;
— dacă prezintă simptoame rău definite în timpul sarcinei.

Suspectarea toxoplasmozei congenitale se face pe baza datelor clinice furnizate de examenul nou-născutului, a datelor anamnestice, clinice şi de laborator ale mamei.

Diagnosticul de laborator se bazează pe evidenţierea agentului patogen din lichidul cefalorahidian, lichidul amniotic, ganglioni limfatici, focare infecţioase din placentă. Cea mai importantă şi mai utilizată metodă de diagnostic este cea serologică, care pune

Scanned with OKEN Scanner

în evidență prezența anticorpilor specifici. Diagnosticul serologic utilizează 3 procedee de laborator strict specifice; testul de culoare Sabin Feldman (F.S.F.), reacția de fixare a complementului (R.F.C.) și imunofluorescența indirectă.

Testul de culoare Sabin Feldman pune în evidență anticorpii litici, care apar în prima săptămînă de infestație, ating titrul maxim la 3 săptămîni și apoi descresc lent, pînă la niveluri mici, care se mențin toată viața. Acest test constă în aceea că paraziții, veniți în contact cu anticorpii din serul bolnavului, își pierd proprietatea de a se colora cu albastru de metilen.

Reacția de fixare a complementului se pozitivează cu cîteva zile sau săptămîni mai tîrziu decît T.S.F. și rămîne pozitivă luni sau ani de zile.

Imunofluorescența indirectă explorează, ca și T.S.F., anticorpii specifici.

Intradermoreacția la toxoplasmină se folosește pentru depistarea în masă a bolnavilor. Este de menționat că această reacție este negativă la nou-născut și sugar.

Pentru o îmbolnăvire recentă a gravidei, pledează pozitivarea și creșterea titrului de anticorpi sau menținerea unor titruri înalte pentru ambele probe. Pentru urmărirea dinamică a titrului, intervalul dintre determinări este de aproximativ 3 săptămîni. Se consideră titruri înalte acelea care ating sau depășesc valorile de 1 : 1 000 pentru T.S.F. și 1 : 10 pentru R.F.C.

Pentru diagnosticul de toxoplasmoză cronică, titrul S.F. trebuie să atingă valoarea de 1 : 256, iar R.F.C. 1 : 5. Pentru confirmarea acestui diagnostic, este suficient un titru T.S.F. mai crescut, chiar în prezența unei R.F.C. negative.

La nou-născut, prezența infecției este confirmată de titrul ridicat al anticorpilor la naștere, de menținerea la valori înalte sau de creșterea lui la urmărirea în dinamică. Dacă, dimpotrivă, titrul anticorpilor scade mai ales după 6 săptămîni, se infirmă prezența infecției. Din păcate, se citează și cazuri de nou-născuți cu toxoplasmoză la care titrul anticorpilor este scăzut. Nivelul crescut al IgM la nou-născuți evidențiază reacția imunitară a produsului de concepție față de agentul patogen. Dozarea anticorpilor IgM antitoxoplasmă prin imunofluorescență permite diagnosticul precoce, spre deosebire de T.S.F., care trebuie repetat.

Tratament. În cadrul profilaxiei infecției cu toxoplasmă a gravidelor, se recomandă evitarea consumului de carne crudă sau insuficient fiartă, la fel ca și a ouălor crude și laptelui nefiert. De asemenea, se va evita contactul cu animalele domestice și mai ales cu cele bolnave.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul nou-născuților cu toxoplasmoză manifestă dă rezultate slabe, deoarece alterațiile cerebrale sînt ireversibile. De aceea, tratamentul gravidei va fi tratamentul profilactic sau curativ precoce pentru copil. Chisturile din toxoplasmoza latentă nu par a fi accesibile chimioterapiei. Totuși, cunoscîndu-se reactivarea toxoplasmozei latente în timpul sarcinii, este bine, după unii autori, să se facă tratament și în aceste cazuri.

În primul trimestru de sarcină, gravidele cu toxoplasmoză vor fi tratate numai cu preparate sulfamidice și Supronal. Daraprimul (pyrimethamina) — care este un antagonist al acidului folic și are acțiune teratogenă asupra embrionului, este contraindicat în primul trimestru de sarcină. Supronalul se administrează în doze de 4—6 g/zi, timp de 4—6 săptămîni.

Sulfadiazina (adiazina) se administrează în doză de 0,10 pînă la 0,20 g/kilocorp/zi timp de 20 de zile.

În al doilea și al treilea trimestru de sarcină, tratamentul se face combinat: Daraprim în doză de 25 mg/zi pînă la doza totală de 600—700 mg și Supronal 4—6 g/zi pînă la doza totală de 40—60 g. Acest tratament se poate continua cu Rovamicin timp de 2—3 săptămîni.

La prima infecție a gravidei, tratamentul indicat mai sus se va repeta de mai multe ori în decursul sarcinii.

Unii autori nu sînt de acord cu administrarea sulfamidelor în timpul sarcinii. După Desmonts și colab., cel mai eficace tratament în toxoplasmoza recentă a gravidei, care reduce la jumătate riscul contaminării fetale, constă din administrarea a 3 g de Rovamicin pe zi, în 3 sau 4 prize, în cure de 3 săptămîni, separate prin pauze de 2 săptămîni, care se repetă pînă la naștere.

Nou-născutul cu toxoplasmoză congenitală beneficiază de cura formată din pirimethamină plus sulfadiazină, timp de 3 săptămîni, urmată de spiramicină timp de o lună.

Cînd există fenomene inflamatorii, modificări ale lichidului cefalorahidian, corioretinită evolutivă și riscul hidrocefaliei, se va asocia corticoterapia (2 mg/kilocorp/zi) la prima cură și eventual la următoarele.

Dacă infecția este infraclinică, tripla cură se va repeta către luna a 4-a—a 5-a. Dacă există simptoame clinice, se vor face 3—5 cure succesive sau un tratament de 6 luni pînă la un an. Doza zilnică este de 0,5—1 mg/kilocorp, în 2 prize, pentru pirimethamină, și de 0,10—0,15 g/kilocorp, în 4 prize, pentru sulfadiazină. Fenomenele toxice ale pirimethaminei asupra măduvei hematopoietice se vor combate cu acid folic, în doză de 1 mg/kilocorp/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **Couchot J., Remy G., Gaillard D., Mesmin F.** — Med. infant., 1974, 4, 559—566.
2. **Desmonts G., Couvreur J.** — N. Engl. J. Med., 1974, 291, 1 110.
3. **Desmonts G.** — Presse méd., 1971, 79, 471.
4. **Grun G.** — Med. infant., 1971, 9, 595.
5. **Kräubig H., Wolf H.** — Geburtsh. u. Frauenheilk., 1965, 25, 531.
6. **Martius H., Ewerbeck H.** — Lehrbuch der Geburtshilfe, 1971, p. 456.
7. **Pschyrembel W., Dudenhaunsen J. W.** — Perinatal med., 1972, 308.
8. **Remington J. S., Jacobs L., Melton M. L., Kaufman H. E.** — J. Parasitol., 1958, 44, 587.
9. **Werner H., Schmidtke L., Thomascheck G.** — Klin. Wschr., 1963, 41, 96.

II.9.2. INFECȚII MAI FRECVENTE LA NOU-NĂSCUT

Așa cum s-a văzut la fiziologia neo-natală, imunitatea nou-născutului este deficitară. Germenii implicați în patologia infecțioasă a nou-născutului sînt: bacilul coli, stafilococul, enterococul, streptococul și *Proteus*.

Infecția a fost găsită între cauzele de deces cu o frecvență de 16% în perioada perinatală și 24% în perioada neo-natală. Decesul prematurilor după vîrsta de 10 zile este cauzat de infecție într-o proporție de peste 67% (Ballabriga și colab.). Infectarea produsului de concepție se poate face *intrapartum*, datorită lichidului amniotic infectat după ruperea membranelor și datorită contactului cu flora din vagin în timpul expulziei și postnatal. Compoziția florei bacteriene și încărcătura bacteriană din sala de naștere și secțiile de nou-născuți depind de deficiențele organizatorice și funcționale, de purtătorii de bacterii patogene din rîndurile îngrijitoarelor, a personalului sanitar mediu și superior și de neizolarea la timp a copiilor cu risc infectant. La contactul cu mediul extrauterin, nou-născutul, care este steril la naștere, se colonizează cu flora bacteriană pe care o întîlnește. După unii autori, această colonizare poate fi dirijată profilactic, cu o floră de tulpini nepatogene, care va limita dezvoltarea altor germeni cu patogenitate crescută pentru nou-născut. S-a constatat că tulpini de stafilococ de pe mucoasa nazală a nou-născutului pot determina mastita mamei. Este confirmat de experiență că spălarea mîinilor, folosirea hainelor de protecție, sterilizarea aerului din saloane cu raze ultraviolete, interzicerea vorbirii în timpul alimentației și îngrijirii copiilor, asigurarea unui personal bine calificat și suficient reduc simțitor incidența infecțiilor la nou-născuți.

Scanned with OKEN Scanner

II.9.2.1. INFECȚII OMBILICALE

Infecțiile ombilicale constituie pericolul major pentru septicemia nou-născutului. Toaleta zilnică corectă a plăgii ombilicale, prin dezinfecție cu alcool 70° și aplicare de comprese sterile este suficientă în general, pentru profilaxia infecției ombilicale.

„Blenoree ombilicală constă din secreția seroasă sau serosanguină a plăgii ombilicale și înroșirea discretă a inelului ombilical.

Tratament: dezinfecție cu apă oxigenată, soluție 2% de mercurocrom sau alcool concentrat 70°, aplicarea unei pudre cu sulfamidă și pansament steril. La nevoie, se vor administra și antibiotice.

Granulomul ombilical constă în prezența unui mugure de mărime variabilă, pediculat sau nu, cu baza de implantare în plaga ombilicală. Se poate elimina prin cauterizare cu creion de nitrat de argint sau ligaturare în cazul formei pediculate.

Ulcerul ombilical constă din ulcerarea plăgii ombilicale, apariția unei secreții purulente și infiltrarea marginilor plăgii ombilicale. În acest caz, la tratamentul local se asociază și antibiotice pe cale parenterală (Penicilină).

Difteria ombilicală se bănuiește ori de cîte ori plaga ombilicală este acoperită de membrane albicioase, iar vindecarea ei este anevoioasă. Examenul bacteriologic trebuie efectuat de urgență. La orice suspectare se administrează 4—6 mii unități ser anidifteric și antibiotice.

Infecția vaselor ombilicale se manifestă prin îngroșarea vaselor ombilicale, înroșirea lor și exprimare de puroi la presiune. Complicații: abces hepatic, abces între ombilic și simfiză, peritonită. Tratamentul cu antibiotice este obligatoriu.

II.9.2.2. INFECȚII CUTANATE

Igiena deficitară poate periclita endemic secțiile de nou-născuți, cu infecții cutanate. Germenii patogeni ai infecțiilor cutanate sînt, în ordinea frecvenței: stafilococul, streptococul și mai rar bacilul piocianic, care determină o celulită gravă și chiar gangrenă.

Cea mai frecventă formă de infecție cutanată este *pemfigusul stafilococic epidemic al nou-născutului.* Apare sub formă de vezicule fără halou eritematos, izolate sau confluente, cu conținut seros, de culoare gălbuie. Veziculele se sparg ușor, lăsînd un fond mai roșu, care zemuiește și este înconjurat, în formă de guleraș, de franjurile epidermice provenite prin ruperea veziculelor. Ve-

ziculele nu apar pe palme și plante, ceea ce le deosebește de pemfigusul sifilitic, care are localizare palmoplantară. Tratamentul constă în izolare imediată, dezinfecție cu alcool iodat 2%, violet de gențiana 3%, pudraj cu saprosan, sulfamidă sau Clorocid, precum și tratament general cu peniciline sintetice antistafilococice.

Forma cea mai gravă a pemfigusului este *dermatita exfoliativă* sau *boala Ritter*. Debutează în primele două săptămîni de viață, cu o eritrodermie care se generalizează. Apoi epidermul se exfoliază, lăsînd un fond cu aspect de arsură. Epidermul se decolează la simpla apăsare (semnul Nikolski pozitiv). *Tratament:* izolare urgentă, suprimarea băilor, local același tratament ca la pemfigusul epidemic, iar general antibiotice și gamaglobuline.

Paronichia este infecția unghiilor, cel mai adesea cu stafilococ. Tratamentul constă în aplicarea locală de pomadă cu antibiotice.

Erizipelul are adeseori ca punct de plecare plaga ombilicală infectată și se extinde rapid. Nu are delimitare netă față de tegumentele sănătoase din jur, ca la adult. Erupția erizipelatoasă poate fi însoțită adesea de un tablou acut septic. Tratamentul constă în izolare și doze mari de penicilină.

II.9.2.3. MASTITA NOU-NĂSCUTULUI

Mastita nou-născutului este o infecție stafilococică, ce apare adesea în urma încercărilor de a exprima secreția lactată. Tratamentul constă în toaleta corectă, antibiotice sau incizie după colectare.

II.9.2.4. CONJUNCTIVITA

Conjunctivita gonococică. Infecția se transmite de la mamă, în timpul nașterii sau postnatal. După 2—4 zile de la data infecției, apare o secreție conjunctivală, purulentă, iar conjunctivele sînt tumefiate și hiperemiate. Tratamentul constă în instilarea de picături din soluția de penicilină (10 000 u/ml), din oră în oră, în sacul conjunctival. Se administrează pe cale parenterală 400 000—800 000 μ penicilină/24 de ore. Conjunctivitele *negonococice* (stafilococice, cu streptococ, cu pneumococ, coli, diplobacilul *Morax*), evoluează cu secreție conjuctivală redusă. Pentru diagnosticul diferențial cu conjunctivita gonococică, se face examenul bacteriologic. *Conjunctivita după instilarea de nitrat de argint* apare în urma procedeului Credé, la 30% dintre nou-născuți și dispare după cîteva zile.

Scanned with OKEN Scanner

Infecțiile căilor respiratorii superioare sînt întotdeauna semnul unei igiene deficitare în secțiile de nou-născuți. Încărcătura bacteriană mare a aerului și prezența tulpinilor patogene în aeroflora denotă că îngrijirea copiilor se face de către persoane cu infecții ale căilor respiratorii, infecții cutanate sau purtători de germeni patogeni. Etiologia este bacteriană (stafilococ, mai adesea în maternități, streptococ etc.) și mai ales virală.

1. *Rinofaringita acută*

Rinofaringita acută debutează prin sindromul de obstrucție nazală. Aceasta se caracterizează printr-o respirație zgomotoasă, realizată prin trecerea forțată a aerului prin lumenul foselor nazale îngustate de edemul mucoasei, tiraj, agitație, uneori febră, inapetență și staționare în greutate. Ulterior, din fosele nazale se poate scurge o secreție mucopurulentă. Complicațiile care se pot ivi sînt: bronhopneumonia, otita și dispepsia. *Tratament:* se combate obstrucția nazală prin instilarea înaintea fiecărui supt a 3—4 picături din soluția cloruro-sodică efedrinată 0,5—1%. Se mai poate utiliza pentru descongestionare și dezinfecție soluția:

Rp. Colargol 1% 10 ml
Adrenalină 1‰ XXX pic.
Mf. sol. D. S. 3—4 pic. în fiecare fosă nazală de 4—5 ori/zi.

Pe cale generală, se poate administra penicilina 400 000—800 000 u/zi divizată în 4 sau 6 doze și vitamina C 100—200 mg/zi.

2. *Pneumopatiile la nou-născut*

Pneumonia constituie o cauză importantă de mortalitate perinatală. Autopsia copiilor născuți morți și a celor decedați în primele 7 zile de viață a decelat pneumonia drept cauză sigură de deces într-o proporție de 10—20%. Între născuții morți, predomină maturii (86%), iar între decesele din primele 3 zile de viață predomină prematurii (60%). Aceasta ar sugera că, în timpul nașterii, prematurii sînt mai periclitați de infecție decît maturii (Schäffer).

Etiologie. Cei mai frecvenți germeni patogeni implicați în etiologia pneumoniei la făt și nou-născut sînt: bacilul coli, stafilococul, streptococul, *Proteus* și Listeria.

Patogenie. Localizarea pulmonară a infecției se produce pe cale hematogenă și bronhogenă.

Scanned with OKEN Scanner

Antenatal, bacteriemia sau viremia maternă poate contamina fătul prin intermediul circulației placentare.

Infectarea bronhogenă a plămînului fetal se poate produce cînd lichidul amniotic este infectat. Infectarea lichidului amniotic se produce cel mai adesea pe cale ascendentă, din vagin, cînd membranele amniotice sînt fisurate sau rupte (la 24 de ore după ruperea membranelor se pare că lichidul amniotic este infectat la 100% din cazuri). Procesul septic se poate extinde direct de la lichidul amniotic infectat, care circulă în mod obișnuit prin cavitatea bucală și tubul digestiv al fătului.

La nou-născuți, infectarea plămînilor se poate face pe cale bronhogenă sau pe cale hematogenă, ca în cazul septicemiilor.

Anatomia patologică. Macroscopic, plămînul cu pneumonie nu se poate distinge de cel cu hemoragie pulmonară, bronhopneumonie de aspirație sau de plămînul din cadrul sindromului de membrană hialină. Microscopic, se constată o alveolită leucocitară și mai rar fibrinoleucocitară. Prezența de celule amniotice este caracteristică pentru pneumonia de aspirație. Cînd aspirația amniotică determină o inflamație nespecifică, distincția de pneumonia adevărată poate deveni dificilă.

Aspect clinic. Pneumonia contractată intrauterin (congenitală) poate produce moartea fătului înainte de a se naște în aproximativ 24% din cazuri (după Fedrick).

Infectarea plămînului în viața intrauterină mai poate determina nașterea unui copil cu pneumopatie în evoluție ori, dacă infecția a fost intranatală, semnele de suferință respiratorie apar după o perioadă de sănătate aparentă de cîteva ore sau cîteva zile (3—4 zile).

Copiii care se nasc cu pneumopatie evolutivă manifestă la naștere semnele unei asfixii albastre sau albe, iar după reanimare vor prezenta în continuare semne de insuficiență respiratorie, care constau din: respirație frecventă și superficială, tiraj al părților moi și al sternului; spre deosebire de sindromul de membrană hialină, acest tiraj este mult mai redus. Copiii sînt hipotoni și cu reflexele diminuate, prezintă cianoză persistentă, peste care se suprapun crize de apnee.

Copiii aparent sănătoși la naștere, dar infectați intranatal, vor manifesta după ore sau zile alterarea ritmului respirator, cu perioade de apnee mai mari de 10 sec., crize de cianoză pe un fond adesea cenușiu al tegumentelor, tiraj redus sau moderat, în contrast cu tirajul pronunțat din sindromul de membrană hialină, bătăi ale aripioarelor nazale, semnul pistonului.

Scanned with OKEN Scanner

Examenul fizic poate pune în evidență uneori raluri de bronhoalveolită.

Cu ajutorul examenului radiologic, se va încerca tranșarea diagnosticului diferențial între atelectazia pulmonară, boala membranelor hialine, aspirația de lichid amniotic și pneumopatia congenitală. Umbrirea discretă și omogenă lobară sau segmentară, mai rar a întregului plămîn, la care se adaugă micșorarea hemitoracelui de partea plămînului implicat, coastele apropiate, diafragmul ridicat, mediastinul și plămînul sănătos aspirate spre zona afectată pledează pentru atelectazie pulmonară.

Imaginea reticulogranulată pledează pentru boala membrelor hialine. Spre deosebire de aceasta, opacitățile mai grosolane, neregulate, în ciorchine, cu localizare perihilară bilaterală, care se estompează spre periferie, ne sugerează aspirația de lichid amniotic sau bronhopneumonie. În cazul aspirației pulmonare, se constată că imaginea se modifică favorabil din oră în oră și de la o zi la alta, normalizîndu-se în cîteva zile. În pneumonia congenitală, radiografia pulmonară poate evidenția opacități omogene bilateral, fără modificarea aspectului hemitoracelui.

În general, pneumonia nou-născutului nu are semne clinice, radiologice și biologice specifice. De aceea, se va suspecta diagnosticul de pneumonie în prezența unor circumstanțe infectante.

Circumstanțele favorizante infecției sînt de origine maternă și de origine fetală.

Dintre circumstanțele de origine maternă, mai semnificative pentru infectarea produsului de concepție sînt:

— travaliul prelungit peste 18—24 ore;
— ruptura prematură a membranelor amniotice;
— manevre obstetricale excesive.

Cînd durata travaliului și ruptura prematură de membrane depășesc 24 de ore, s-a constatat că 68% dintre nou-născuți prezintă în secreția faringiană floră patogenă (Engstrom și Iremark).

Circumstanțele de origine fetală care favorizează infectarea fătului sînt:

— anoxia fătului;
— prematuritatea.

Circumstanțele materne însoțesc cazurile de pneumonie într-o proporție de 70% iar cele fetale într-o proporție de 50%.

Tratament. Tratamentul antiinfecțios se face cu Ampicilină 100—200 mg/kilocorp/zi, divizată în 4 prize, în asociație cu Kanamicina (15 mg/kilocorp/zi) sau Gentamicină (3 mg/kilocorp/zi). La nevoie, se administrează oxigen și alcaline.

Scanned with OKEN Scanner

3. *Pneumopatia de aspirație*

Circumstanțele care favorizează aspirarea de lichid amniotic, sînge sau secreții sînt: nașterile prelungite, prezentația pelviană, cezariana, sarcina suprapurtată, fistula esofagotraheală, arteziile digestive înalte.

Suferința hipoxică fetală antenatală, care poate determina paralizia funcțională a răspîntiei faringolaringiene, sporește incidența acestui sindrom.

Varianta cea mai gravă a inundației arborelui respirator este aspirația meconială.

Spre deosebire de sindromul de membrană hialină, sindromul de aspirație amniotică debutează încă de la naștere, cu insuficiență respiratorie majoră și stare de moarte aparentă, care necesită reanimare.

Diagnosticul pneumopatiei de aspirație se stabilește pe baza următoarelor simptoame:

— toracele este globulos și sternul bombat, iar tirajul intercostal, prezent, este mai redus decît în sindromul de membrană hialină;

— la manevrele de intubație, se observă cum scapă din glotă lichidul aspirat. În poziție declivă sau la comprimarea toracelui, copilul regurgitează lichid amniotic;

— la auscultație, se constată prezența de raluri umede în ambii cîmpi pulmonari, dar se pot întîlni și zone de silențiu respirator.

Examenul radiologic. Umbra difuză a ambelor cîmpuri pulmonare denotă o slabă aerare alveolară. Alteori, se constată opacități macronodulare cu contururi difuze și zone mici de hiperaerație, cu localizare mai ales în plămînul drept.

Semnele biologice. În general, în formele mai puțin grave nu hipoxia e pe primul plan, ci hipercapnia, care poate crește chiar peste 100 mmHg.

Tratament. În formele ușoare, este suficient deranjul postural, aspirarea și oxigenarea.

În cazurile grave, e necesară intubația, aspirarea și corectarea acidozei metabolice.

Întotdeauna se va face examenul bacteriologic din lichidul aspirat și din conținutul gastric.

E bine să se introducă și o terapie cu antibiotice; în caz contrar, se urmărește cu mare atenție evoluția ulterioară a copilului.

Caracteristica sindromului de aspirație este evoluția favorabilă din oră în oră, spre deosebire de sindromul de membrană hialină

Scanned with OKEN Scanner

sau pneumopatia congenitală, care au o evoluție progresivă spre agravare.

Complicația de temut în caz de inhalație de lichid amniotic infectat sau inhalație meconială este pneumotoraxul. Sechelele cerebrale sînt legate de gradul și intensitatea hipoxiei din acest sindrom.

II.9.2.6. SEPTICEMIA

Între cauzele infecțioase ale mortalității neonatale, septicemia ocupă locul doi după bronhopneumonie. Este o infecție extrem de gravă, cu letalitate mai mare de 50%.

Etiologie. În ordinea frecvenței, agenții cauzali ai septicemiilor sînt: *Esch. coli*, stafilococul aureu hemolitic, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*.

Patogenie și epidemiologie. La nou-născut, septicemia poate fi urmarea unei infecții prenatale sau intranatale a fătului. Infecția prenatală a fătului se face prin traversarea transplacentară a germenilor în cazul unei bacteriemii materne, prin contiguitate de la un focar endometritic sau prin înghițirea sau/și aspirația lichidului amniotic infectat ascendent după ruperea prematură a membranelor amniotice. Infectarea fătului în timpul nașterii se poate face de la o vaginită, cistită, sau piodermită a mamei.

În alte cazuri, infecția nou-născutului se face imediat după naștere, prin reanimare cu mijloace tehnice care nu îndeplinesc condițiile de sterilitate (respirație gură la gură, sonde de aspirație, sonde de intubație, lame de laringoscop). Ulterior, nou-născutul poate fi infectat de personalul de îngrijire, bolnav sau purtător de germeni patogeni.

Debutul septicemiei poate fi precoce, în primele 3 zile de viață, cînd infecția s-a produs înainte de naștere sau în timpul nașterii și tardiv, ca urmare a igienei deficitare în secțiile de nou-născuți. Igiena deficitară favorizează pătrunderea germenilor prin tegumente, căile respiratorii, tubul digestiv și regiunea ombilicală, cel mai adesea fără nici o reacție locală la poarta de intrare.

Factorii care slăbesc capacitatea nou-născutului de a localiza infecția și cresc susceptibilitatea față de septicemie sînt: traumatismul obstetrical fetal, insuficiența respiratorie idiopatică, prematuritatea, distrofia fetală, malformațiile congenitale și imaturitatea imunitară. Nou-născutul are o concentrație plasmatică minoră de imunoglobuline din clasele M și A și de factori antiinfecțioși nespecifici: lizozim, properdină, complement etc.

Incidența septicemiei mai poate fi crescută de utilizarea abuzivă a antibioticelor în secțiile de nou-născuți, care favorizează selecția

Scanned with OKEN Scanner

unei flore bacteriene polirezistente la antibiotice, şi de utilizarea substanţelor imunodepresive, care cresc susceptibilitatea organismului la infecţii.

Simptoame. Timpul de incubaţie este de 2—3 zile în infecţiile pre- şi intranatale şi de 7—10 zile în infecţiile postnatale. Simptoamele de debut sînt necaracteristice. Pledează pentru septicemie o hepatosplenomegalie, un icter care apare sau se accentuează fără alte explicaţii şi tenta cenuşie a tegumentelor. Pe tegumente pot apărea erupţii pustuloase în septicemia stafilococică, celulită în septicemia cu streptococ, erupţii eritematoase difuze cu zone violacee localizate în regiunea fesieră şi a coapselor în septicemia cu piocianic şi klebsiella şi erupţie purpurică sau maculo-papuloasă în septicemia cu listeria. Mai pot apărea determinări septice în meninge la 33% din cazuri, în creier, plămîn, ficat şi oase. În septicemia cu germeni gramnegativi se instalează şocul endotoxinic, cu paloare, hipotermie, oligurie, ileus.

Diagnosticul de certitudine al septicemiei se stabileşte pe baza hemoculturii pozitive. Avînd în vedere că, la această vîrstă, simptoamele clinice ale septicemiei nu sînt specifice, este indicat să se efectueze din timp hemocultura la nou-născuţii cu risc pentru infecţie şi anume la aceia care provin din sarcină patologică *(placenta praevia,* infecţii ale mamei în ultimele săptămîni de sarcină, membrane amniotice rupte prematur), naştere patologică cu travaliu prelungit sau precipitat şi traumatism obstetrical fetal.

Tratament. Înainte de cunoaşterea germenului patogen, după recoltarea probelor de laborator, tratamentul se va efectua cu 2—3 antibiotice asociate, în scopul de a acţiona atît împotriva germenilor grampozitivi, cît şi a celor gramnegativi. Se poate asocia Ampicilină+Colimicină, Ampicilină+Kanamicină sau Ampicilină+Gentamicină, la care se adaugă Oxacilina, cînd se suspectează stafilococul aureu patogen în determinismul septicemiei. Doza pe kilocorp/zi pentru Ampicilină şi Oxacilină este de 100—200 mg, pentru Kanamicină de 15 mg, pentru Gentamicină de 3—5 mg, iar pentru Colimicină de 100 000 unităţi. După identificarea germenului patogen şi obţinerea antibiogramei, în raport de evoluţia clinică a cazului, tratamentul cu antibiotice poate fi corectat, preferînd antibioticele cu acţiune bactericidă. Durata tratamentului cu antibiotice trebuie prelungită 3—4 săptămîni, în scopul evitării recidivelor. În cazul şocului circulator, se administrează perfuzie intravenoasă cu Rheomacrodex 10 ml/kilocorp, care se continuă cu perfuzie de glucoză 5% şi ser fiziologic în proporţie de 6 : 1, 60—80—120 ml/kilocorp/zi. Se vor combate: hi-

Scanned with OKEN Scanner

poxia, acidoza și tendința la coagulare intravasculară diseminată (vezi coagularea intravasculară diseminată și tratamentul acidozei).

Profilaxia septicemiei constă în respectarea cu rigurozitate a igienei intraspitalicești, izolarea nou-născuților cu circumstanțe infectante perinatale de restul nou-născuților și excluderea persoanelor bolnave și a purtătorilor de germeni patogeni care lucrează în maternitate.

II.9.2.7. MENINGITA

În perioada neonatală, meningitelor bacteriene le revine aproximativ 4% din totalul cauzelor de deces și 40% din cauzele infecțioase de deces. Aproximativ 80% dintre meningite debutează în primele 10 zile de viață.

Etiopatogenie. Germenii implicați în determinismul meningitelor la nou-născut sînt, în ordinea frecvenței: bacilul *coli* (40%), *Listeria* (25%), *Proteus* (18%), stafilococul, *Klebsiella,* streptococul, *Salmonella,* b. piocianic etc.

Între factorii perinatali care favorizează instalarea meningitei la nou-născut, amintim: terenul, infecția și travaliul patologic. Legat de teren, meningita este întîlnită mai frecvent la nou-născuții cu greutate mică la naștere (60%) și la băieți. Infecțiile genitale și mai ales urinare ale mamei, ca și infectarea lichidului amniotic după ruperea prematură a membranelor se întîlnesc în determinismul meningitei neonatale în proporție de aproximativ 30—35%. Alte cauze favorizante în apariția meningitelor sînt: traumatismul obstetrical fetal cu asfixie primară, hemoragia meningocerebrală și manevrele de reanimare (respirația gură la gură, dezobstrucția căilor respiratorii superioare, explorările instrumentale). După naștere, stările patologice mai frecvente care premerg infectarea meningelui sînt: septicemia nou-născutului, supurațiile ombilicului, supurațiile localizate la nivelul extremității cefalice (parotidita supurată), meningocelul, cefalhematomul intern.

Simptoame. 80% dintre meningitele neonatale debutează în primele 10 zile de viață. Simptomatologia este necaracteristică. Semnele clasice ale meningitei: redoarea cefei, bombarea fontanelei, vărsăturile, convulsiile și febra pot lipsi.

Cel mai adesea se poate observa refuzul alimentației, facies anxios, țipăt la flectarea capului, tresăriri musculare, somnolență, hipotonie musculară, crize de cianoză și paloare. Cînd unele dintre aceste simptoame se instalează la nou-născuți cu circumstanțele favorizante amintite, efectuarea punctiei lombare se impune de urgență, deoarece este singura investigație edificatoare pentru

Scanned with OKEN Scanner

precizarea diagnosticului. Se va mai face puncție lombară copiilor cu depresie clinică după traumatismul obstetrical fetal, la care respirația devine neregulată, superficială, iar tegumentele iau o tentă cenușie. Datorită tabloului clinic necaracteristic, cele mai multe cazuri de meningită neonatală se descoperă la necropsie.

Modificările lichidului cefalorahidian sînt constante: lichidul este tulbure, cu hipercitoză și polinucleare alterate; alteori lichidul este xantocrom sau hemoragic. Reacția Pandy este pozitivă, iar albuminorahia se ridică peste 1—2 g‰. Culturile din lichidul cefalorahidian și sînge permit cel mai adesea identificarea germenului și stabilirea sensibilității la antibiotice.

Tratament. Înainte de a cunoaște etiologia meningitei, se va începe un tratament cu o asociație de antibiotice, care să fie eficiente atît pentru germenii grampozitivi, cît și pentru cei gramnegativi. Asociațiile de Ampicilină+Kanamicină, Ampicilină+Colimicină sau Ampicilină+Gentamicină răspund acestui deziderat. Cînd se presupune etiologia stafilococică a meningitei, se asociază și Oxacilină. După evidențierea agentului etiologic și după efectuarea antibiogramei, antibioterapia poate fi schimbată în funcție de evoluția clinică a cazului. Pentru prevenirea recidivelor, antibioterapia trebuie menținută 20—25 de zile. Dozele de antibiotice pe kilocorp/zi sînt de 200—300 mg pentru Ampicilină, 200 mg pentru Oxacilină, 15 mg pentru Kanamicină, 5 mg pentru Gentamicină, 150 000 u. pentru Colimicină. Administrarea antibioticelor se face la interval de 6 ore. Pentru asigurarea unei concentrații serice eficiente, este recomandabil ca, în primele zile de tratament, antibioticele să se administreze pe cale intravenoasă. În cazurile grave, antibioticele se vor administra și intrarahidian, o dată pe zi, timp de 3—5 zile, în doză de 2 mg pentru Oxacilină, 3 mg pentru Kanamicină 1 mg pentru Gentamicină, 0,5 mg pentru polimixină B. Administrarea intrarahidiană a antibioticului se face după diluare într-un ml de ser fiziologic.

Ca tratamente adjuvante, menționăm combaterea hipoxiei și acidozei. Aportul caloric și hidroelectrolitic se asigură prin perfuzie de ser glucozat 5—10% și ser fiziologic în proporție de 6 : 1, 60—120 ml/kilocorp/zi în prima săptămînă de viață. Dacă este cazul, se va combate coagularea intravasculară diseminată în raport cu examinările de laborator (vezi: Tulburări de coagulare).

Profilaxia. Măsurile de profilaxie vizează combaterea infecțiilor gravido-puerperale, a prematurității și a traumatismului obstetrical fetal. O importantă măsură profilactică constă în respectarea regulilor obișnuite de igienă intraspitalicească, reducerea utilizării antibioticelor în maternități și stăvilirea populării bacte-

Scanned with OKEN Scanner

riene a nou-născuților cu floră patogenă prin excluderea temporară sau definitivă — dacă este cazul — a bolnavilor și purtătorilor de germeni patogeni din maternitate. Dezinfecția incubatoarelor, umidificarea aerului și a oxigenului cu apă sterilă, utilizarea scutecelor sterile limitează mult infectarea nou-născutului menținut în incubator. Menționăm că bacilul piocianic proliferează activ în atmosfera caldă și umedă a incubatorului. O toaletă corectă a nou-născutului este extrem de importantă pentru a evita autoinfecțiile intestinale cu *Proteus*.

Avînd în vedere că mai bine de 1/3 dintre nou-născuții care supraviețuiesc după meningită fac sechele neuropsihice, se va acorda o mare atenție dispensarizării lor după externare. În cadrul dispensarizării, se vor urmări de către medicul de circumscripție și neurologul din policlinică perimetrul cranian, reflexele arhaice, apariția surîsului, dezvoltarea senzorială etc.

II.9.2.8. DIAREEA EPIDEMICĂ A NOU-NĂSCUTULUI

Diareea epidemică a nou-născutului apare mai ales în staționarele de nou-născuți și este de temut prin contagiozitatea mare pe care o manifestă și prin evoluția adesea rapid mortală. Germenii care o determină sînt variați. Cel mai frecvent germen este bacilul *coli* (serotipurile patogene: $O_{111}B_4$, $O_{55}B_5$, $O_{26}B_6$, $O_{127}B_8$, O_{125}, O_{126}). Alteori, în etiologia diareei epidemice se întîlnesc: stafilococul, *Salmonella*, *Shigela* și o serie de virusuri. Diagnosticul etiologic se face prin examenul bacteriologic și virusologic. *Sursa de infecție* poate fi mama, personalul îngrijitor și laptele infectat. Incubația durează 1—3 zile sau chiar cîteva săptămîni. În *formele clinice* ușoare, nou-născutul manifestă inapetență, devine mai agitat și staționează în greutate; eventual, mai poate prezenta și o discretă modificare a scaunelor. Aceste cîteva simptoame este bine să fie în atenția pediatrului din secțiile de nou-născuți, pentru a sesiza din timp starea preepidemică, urmînd a lua de urgență următoarele măsuri: controale bacteriologice în masă, izolarea cazurilor de boală și a cazurilor suspecte, tratarea lor din timp, întărirea măsurilor de asepsie și antisepsie în secție.

Formele clinice supraacute pot duce în cîteva ore sau 1—2 zile la stare toxică gravă, număr mare de scaune apoase, acide (eritem fesier), galbene sau verzui, distensie abdominală, prăbușire ponderală, colaps hipovolemic și endotoxinic, mergînd pînă la comă.

Tratamentul constă în reechilibrare hidroelectrolitică și acidobazică, prin perfuzie endovenoasă, urmată de reluarea administrării orale a lichidelor. În stările de șoc, se adaugă în perfuzie soluții

Scanned with OKEN Scanner

macromoleculare. Oral, se poate administra neomicină în doză de 50 mg/kilocorp/zi. Intravenos sau intramuscular se administrează ampicilină 100—200 mg/kilocorp/zi, la care se adaugă una dintre antibioticele de tipul colimicinei 50 000—100 000 u/kilocorp/zi, Kanamicinei (15 mg/kilocorp/zi) sau Gentamicinei (2—5 mg/kilocorp/zi).

Avînd în vedere timpul de incubaţie, uneori cu durata de cîteva săptămîni, este indicat ca medicii de teren să urmărească la domiciliu contacţii externaţi.

BIBLIOGRAFIE

1. **Allbers W., Tyler C., Boxerbaum B.** — J. Pediat., 1966, 69, 193—197.
2. **Benirsche N.** — Amer. J. Dis. Child., 1960, 99, 714.
3. **Bouar Y.** — Med. infant., 1972, 1, 69—78.
4. **Buetow K., Klein S., Lane R.** — Amer. J. Dis. Child., 1965, 110, 29—41.
5. **Bret A., Coupe C., Pillet J.** şi colab. — Presse méd., 1959, 67, 216.
6. **Cloup M., Lebont H.** — Med. infant., 1972, 1, 63—69.
7. **Eickhoff T. C.** — New Engl. J. Med., 1964, 271, 24, 1 221—1 228.
8. **Ceraskina V. P., Lebedev V. P., Botviniev O. V.** — Vop. Ohr. Mat., 1970, 15, 1, 23—26.
9. **Herscovici P., Rusu O., Satmbler S., Filon Pascu** — Patologia perinatală, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
10. **Hodr R., Jindrak K.** — Csl. Pediat., 1965, 20, 12, 1 056—1 061.
11. **Jeung C. Y.** — J. Pediat., 1970, 77, 5, 812—817.
12. **Keuth W.** — Z. Kinderheilk., 1967, 101, 278.
13. **Kienitz M., Schulte M.** — Munch. med. Wschr., 1967, 109, 70.
14. **Marget W.** — Dtsch. Med. Wschr., 1967, 41, 13, 1 848—1 853.
15. **Matin Cl., Beauvieux Y. J., Allbert J.** — Sem. Hôp. Paris, 1965, 12, 10, 2 450—2 458.
16. **Marzetti G.** — Min. pediat., 1968, 20, 40, 2 098—2 104.
17. **Schaffer** — Disease of the newborn, 1966.

II.10. PATOLOGIE ENDOCRINĂ LA FĂT ŞI NOU-NĂSCUT

II.10.1. BIOSINTEZA ŞI METABOLISMUL UNOR HORMONI CU SEMNIFICAŢIE CLINICĂ ÎN SUFERINŢA EMBRIOFETALĂ

Hormonii care au importanţă în monitorizarea sarcinilor cu risc pentru făt sînt somatomamotropina, gonadotropina corionică şi steroizii sexuali.

Somatomamotropina sau hormonul lactogen placentar şi gonadotropina sînt proteohormoni şi se sintetizează exclusiv la nivelul placentei.

Gonadotropina corionică poate fi evidențiată în urina gravidei după 7—10 zile de la suspendarea menstruației și dispare odată cu decesul produsului de concepție.

La mamă, *hormonul lactogen placentar* are rol mamotrop, lactotrop, lipolitic și insulinosecretor. Hormonul lactogen placentar atinge 3 μg/ml de sînge în săptămîna a 28-a de sarcină și 6 μg/ml în săptămîna a 38-a (1). Valori mai mici de 4 μg/ml după săptămîna a 36-a de sarcină reprezintă un indiciu al insuficienței placentare. Testul este semnificativ în disgravidia tardivă și insuficiența cronică placentară și nu are semnificație clinică în diabet și izoimunizare.

Spre deosebire de proteohormonii amintiți, care se sintetizează numai în placentă, biosinteza și metabolismul steroizilor sexuali (progesteronul, androgenii și estrogenii) se face în comun de către

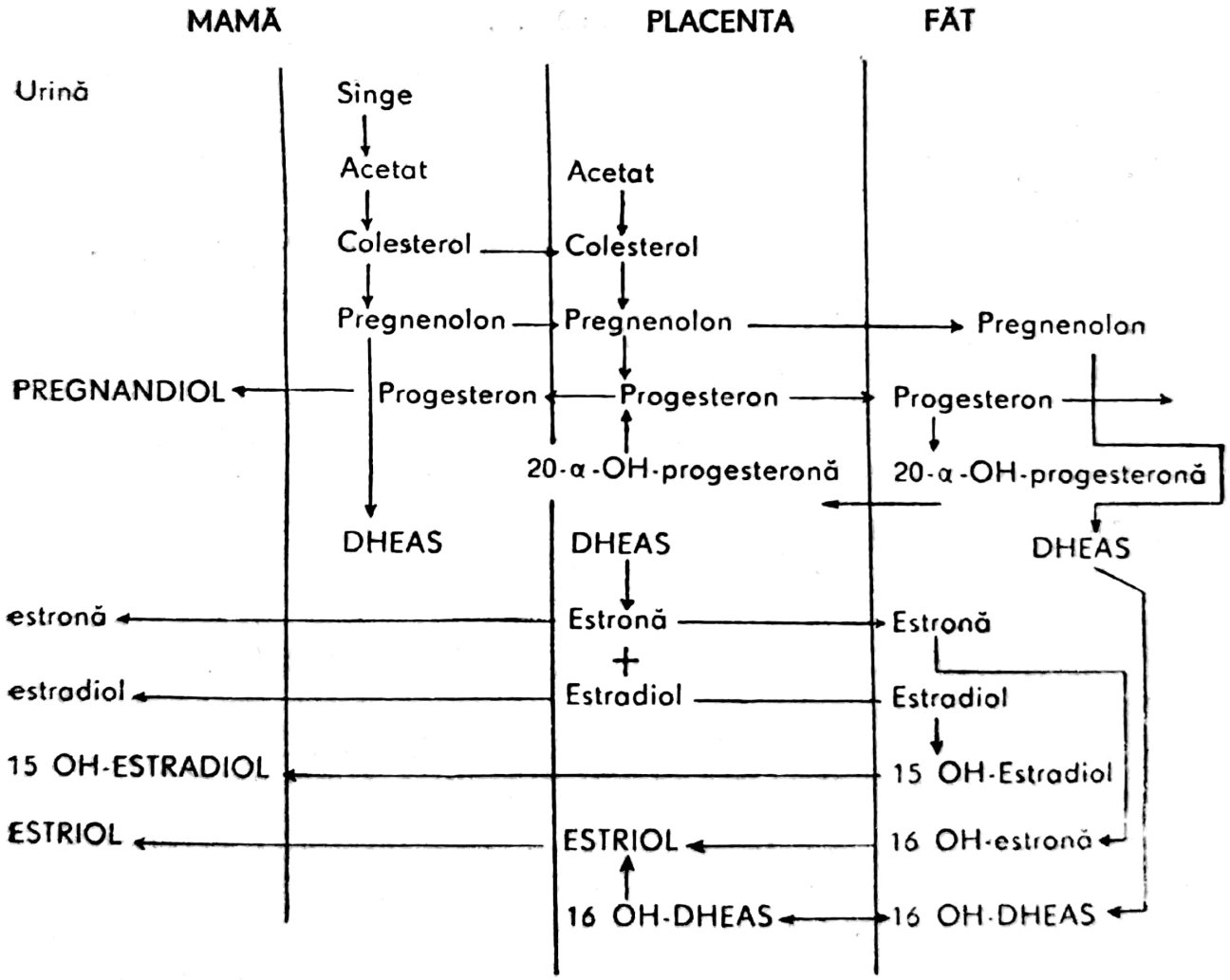


Fig. 9 — **Schema sintezei hormonilor sexuali în unitatea materno-feto-placentară.**

Scanned with OKEN Scanner

mamă, placentă și făt (fig. 9). Rolul principal al compartimentului matern constă în aceea că furnizează cea mai mare cantitate de colesterol, din care se sintetizează acești hormoni steroizi. S-a dovedit însă că există o oarecare sinteză de colesterol în ficatul fetal și în mai mică măsură în placentă, suprarenalele și testiculii fătului, fapte care i-au permis, în ultimul deceniu, lui Diczfalusy să conceapă noțiunea de unitate steroidogenică feto-placentară.

Progesterona este un steroid nesaturat, cu 21 de atomi de carbon și 2 grupări cetonice. Progesterona are rol în dezvoltarea placentei, uterului și în inhibarea motilității uterine, în antagonism cu estrogenii. Progesterona se sintetizează aproape exclusiv la nivelul placentei, din colesterolul provenit de la mamă. Astfel, 20—22 desmolaza catalizează transformarea colesterolului în Δ 5-pregnenolonă, iar Δ 4—Δ 5-izomeraza și 3 β-hidroxisteroiddehidrogenaza catalizează transformarea Δ 5-pregnenolonei în progesteronă.

Progesterona placentară pătrunde în compartimentul matern și fetal. În ultimul trimestru de sarcină, nivelul plasmatic al progesteronei la mamă este în jur de 15 μg/100 ml (Short și Eton, cit. de 2), în timp ce în vena ombilicală este în jur de 72 μg/100 ml și numai 44 μg în arterele ombilicale (Harbert și colab., cit de 2).

Progesterona din compartimentul matern este convertită în pregnandiol și eliminată ca atare în urină. Convertirea progesteronei în pregnandiol se realizează în proporție nesemnificativă la nivel fetal. Deoarece, în compartimentul fetal, sinteza de progesteronă, ca și convertirea ei în pregnandiol sînt minime, nivelul progesteronei și pregnandiolului sanguin și urinar de la gravidă vor reprezenta starea funcțională a placentei și nu starea de suferință a fătului. În acest sens, o dovadă poate fi constatarea unei pregnandiolurii scăzute în preeclampsie, în timp ce, în cazurile de sarcină cu deces fetal, valorile acesteia s-au găsit nemodificate. Valorile normale ale pregnandioluriei în ultimul trimestru de sarcină sînt cuprinse între 25 și 40 mg în urina din 24 de ore. Această pregnandiolurie reprezintă aproximativ 10% din totalul progesteronei sintetizate în organism.

Progesterona placentară ajunsă în circulația fetală este metabolizată la nivelul suprarenalelor, ficatului și testiculelor. La nivelul suprarenalelor, o parte din progesteronă este utilizată pentru sinteza hormonilor corticoizi, în urma unui larg proces de hidroxilare în pozițiile 17, 11, 21 (vezi schema din fig. 10).

Transformarea progesteronei în 20 α-hidroxiprogesteronă la nivelul ficatului fetal și retransformarea acestuia în progesteronă

Scanned with OKEN Scanner

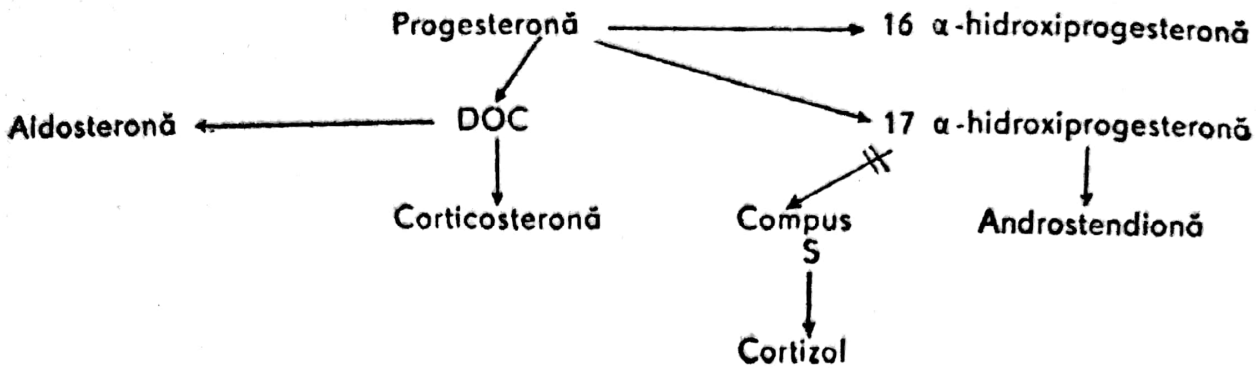


Fig. 10 — Schema metabolismului progesteronei.

la nivelul placentei se consideră a fi un important proces al funcției fetoplacentare de menținere a sarcinei (91).

Un alt aspect al funcției unității fetoplacentare de menținere a stării de sănătate a gravidei și fătului constă în mecanismul de hidroxilare a progesteronei în poziția 15. Această hidroxilare are loc la nivelul suprarenalelor și ficatului fătului. Acest produs anihilează retenția de sodiu indusă de aldosterona în exces, caracteristică perioadei de sarcină. Este dovedit că administrarea de progesteronă crește secreția aldosteronei, atît la gravide cu făt mort și placenta *in situ* (16), cît și la negravide (9).

Estrogenii sînt compuși steroidici cu 18 atomi de carbon. Cei mai importanți estrogeni sînt: estrona, 17 β-estradiolul și estriolul. Estrogenii, ca și progesterona, sînt sintetizați de placentă. Precursorul estrogenilor, ca și al progesteronei, este pregnenolona. Spre deosebire de progesteronă, sinteza estrogenilor este posibilă numai cu participarea compartimentului fetal. În compartimentul fetal, pregnenolona placentară este sulfoconjugată în prezența sulfokinazei, enzimă care se găsește în suprarenale, ficat, plămîni și alte țesuturi. Sulfatul de pregnenolonă este transformat la nivelul suprarenalei fetale în sulfat de 17 α-hidroxipregnenolonă, în prezența 17 α-hidroxilazei. În continuare, sulfatul de 17 α-hidroxipregnenolonă, compus cu 21 atomi de carbon, este transformat în sulfat de dehidroepiandrosteronă (DHEAS), compus cu 19 atomi de carbon, în prezența 17 α-20—C_{21} desmolazei. Atît 17 α-hidroxilaza, cît și C_{17} α-20—C_{21} desmolaza, lipsesc la nivelul placentei. La nivelul suprarenalelor și ficatului fetal, DHEAS este transformat în sulfat de 16 α-dehidroepiandrosteronă. Această transformare este activată de 16 α-hidroxilază. Din punct de vedere cantitativ, 16 α-DHEAS este cel mai important precursor al estriolului.

Scanned with OKEN Scanner

La nivelul placentei, în prezența sulfatazei 16 α-DHEA și DHEA, sînt eliberați din combinația lor cu sulfatul. Apoi, sub acțiunea 3 β-hidroxisteroiddehidrogenazei și Δ 4—Δ 5-izomerazei, 16 α DHEA este transformat în 16 α-hidroxiandrostendionă, iar DHEA în androstendionă. Prima enzimă transformă gruparea alcool de la nivelul C_3 în grupare cetonică, iar a doua enzimă schimbă dubla legătură din poziția 5, 6 în poziția 4, 5.

Tot la nivelul placentei, sub acțiunea enzimelor de aromatizare (care dehidrogenează primul ciclu al nucleului steranic în ciclul benzenic), 16 α-hidroxiandrostendiona este transformată în estriol, iar androstendiona în estronă. În continuare, 17 β-hidroxisteroiddehidrogenaza catalizează reacția reversibilă între estronă și 17 β-estradiol și între androstendionă și testosteronă. Estrona și estradiolul placentar revărsate din placentă în circulația fetală se convertesc în estriol în prezența hidroxilazelor hepatice 6 α, 14 α, 15 α, 16 α. Prin această hidroxilare intensă, fătul se apără de estrogenii puternici placentari (estronă, estradiol) care-l invadează, știindu-se că estriolul este un compus cu activitate biologică mai redusă.

În concluzie, se poate spune că la nivelul placentei se sintetizează progesterona, estrona și estradiolul, fără participarea fătului. Estriolul, în schimb, este sintetizat numai din precursorii produși în compartimentul fetal. În sinteza steroizilor sexuali, caracteristica compartimentului fetal constă în capacitatea acestuia de a efectua un larg proces de hidroxilare, în timp ce în sectorul placentar se efectuează un larg proces de dehidrogenare. Astfel, placenta transformă 3-hidroxisteroizii produși de făt în 3-cetosteroizi, iar apoi pe aceștia în fenolsteroizi.

Semnificația clinică a estrogenilor. În momentul de față, pentru ultimul trimestru de sarcină, cel mai bun indiciu de suferință fetală se consideră a fi cantitatea de estrogeni pe care gravida o elimină în urina din 24 de ore. Aceasta se datorește faptului că 80% din precursorii estrogenilor sînt de origine fetală, în timp ce numai 20% sînt de origine maternă. Eliminarea estronei și estradiolului are o mai mică importanță orientativă pentru fiziologia și patologia produsului de concepție, deoarece suprarenalele fetale produc numai 25—50% din precursorii lor, în timp ce, în cazul estriolului, produc 90% (Simmer, cit. de 2). De asemenea, concentrația estronei și estradiolului în urina gravidei este de 10 ori mai mică decît a estriolului.

După Klopper (8), în sarcina normală valoarea medie a estriolului din urina pe 24 de ore se cifrează la 10,1 mg la 28 săptămîni

Scanned with OKEN Scanner

de gestație, 14,2 mg la 32 de săptămîni; 19,8 la 36 de săptămîni și 26 mg la 40 de săptămîni. În ceea ce privește raportul $\frac{\text{Estriol}}{\text{estronă+estradiol}}$, valoarea normală a acestuia este peste 1. La nou-născut, acest raport este de 25 ori mai mare și revine la valorile adultului la vîrsta de 3 ani. Această deosebire se pune pe socoteala metabolizării complete a estradiolului în estriol. În urina nou-născutului, cantitatea de estriol este foarte mică și se găsește sub forma liberă sau glicuronoconjugată.

Estrioluria se cercetează în sarcinile cu risc pentru produsul de concepție, cum este insuficiența cronică placentară (femei care au născut copii cu distrofie fetală), sarcina suprapurtată, toxemia preeclamptică, disgravidia tardivă, diabetul, și, mai puțin, izoimunizarea Rh. În izoimunizare, estrioluria nu este semnificativă. În acest caz, mai semnificativ este nivelul 16 α-OH-DHEA și 16-cetoandrostendionei din lichidul amniotic.

Repetarea determinărilor de laborator se face în general la intervale de 2—7 zile, după caz. Scăderea brutală a estrioluriei la valori mai mici de 50% din cele normale pentru sfîrșitul ultimului trimestru de sarcină, este un indicator pentru declanșarea nașterii înainte de termen. Pentru un plus de siguranță, se vor face examinări complementare: amniocenteza, amnioscopia, ECG fetal, examenul cu ultrasunete și pregnandioluria. În distrofia fetală, estrioluria scade sub 20 mg/24 ore. Cînd valorile coboară sub 10 mg/24 ore, hipotrofia este accentuată și periclitează viața fătului. Valori de 1 mg/24 ore semnalizează moartea fătului.

Ne mai putem aștepta la scăderea estrioluriei în cazul sarcinii cu feți anencefali, al căror cortex suprarenal este atrofic, în mola hidatiformă și în cazul administrării de corticoizi, care dereglează funcția axului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal la mamă și făt.

Estrioluria mai variază și în funcție de diureza gravidei. Unii autori recomandă măsurarea estriolului din sîngele matern și din lichidul amniotic. În sînge, valorile lui ating 4 μg/100 ml în sarcina de 32 de săptămîni și între 8 și 22 μg/100 ml în sarcina la termen. După Jorgensen și colab. (7), în lichidul amniotic, concentrația estriolului variază între 86 și 145 μg/l în sarcina mai mică de 33 de săptămîni și între 559 și 881 μg/l ulterior.

De curînd, s-a dovedit că un plus de certitudine pentru suferința fătului, în comparație cu estrioluria, este adus de determinarea 15 α-hidroxiestradiolului — 17 β din urina gravidelor. Acest metabolit estrogenic rezultă din hidroxilarea 17 β-estradiolului în poziția 15 de către 15 hidroxilază, enzimă specifică compartimentului fetal și anume hepatocitului fetal (6).

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. **Alessandrescu D., Dumitru I., Dumitrescu E., Bănceanu G.** — Obstet. şi Ginec. (Buc.), 1974, 4, 385—398.
2. **Alessandrescu D., Dumitru I., Dumitrescu E.** — Obstet. şi Ginec. (Buc.), 1974, 3, 261—275.
3. **Alessandrescu D.** — Patologie biochimică (sub red. I. Teodorescu Exarcu), Ed. medicală, Bucureşti, 1974, 113—128.
4. **Cooke J. D., Wiqvist Dicsfalusy E.** — Acta endocr., 1967, **56**, 1, 43—55.
5. **Dicsfalusy E.** — Steroid metabolism in the foeto-placental unit. Comunicare la Simpozionul de la Milano, 4—6. IX. 1968, p. 65—109.
6. **Hagen A. A., Bar M., Dicsfalusy E.** — Acta Endocr., 1965, 49, 207—229.
7. **Jorgensen P. I., Frandsen V. A., Sevenstrup B.** — Acta obstet. gynec. scand., 1974, 29 suppl., 23—28.
8. **Klopper A., Billewicz W.** — J. Obstet. Gynec. brit. Cwlth., 1963, 70, 1 025.
9. **Laidlow J. C., Russe J. L., Gornale G.** — J. clin. Endocr. Metab., 1962, 22, 161—171.
10. **Mayema M., Ikemoto M.** — Endocr. Jap., 1967, 14, 232—238.
11. **Mancuso S., Benagiano G., Dell'Acqua S.** şi colab. — Acta endocr., 1968, 57, 2, 208—227.
12. **Maner F. D., Soffan B. D., Wiggins R. A.** şi colab. — J. clin. Endocr. Metab., 1963, 23, 445—458.
13. **Pschyrembel W., Dudenhausen J. W.** — Perinatal medizin, Berlin, 1972, p. 199—205.
14. **Richard Cl., d'Esposito** — Sandorama, 1973, 33, 4—8.
15. **Varangot J., Cedard L.** — Steroides au cours de la grossesse sources de production. Metabolisme. Elimination. Progrès en Obstétrique, Ed. Flammarion, Paris, 1970, 11—40.
16. **Watanabe M., Mecker C. I., Gray M. J.** şi colab. — J. clin. Endocr. Metab., 1965, 25, 1 666—1 670.

II.10.2. PATOLOGIA GONADELOR

II.10.2.1. HERMAFRODITISMUL ŞI PSEUDOHERMAFRODITISMUL

Diferenţierea sexuală. Constituţia cromozomică a celulei primordiale induce diferenţierea sexuală ulterioară a embrionului (11). Aproape toate persoanele cu cromatină sexuală XX au gonade, organe genitale interne şi externe feminine, pe cînd combinarea XY determină dezvoltarea gonadelor masculine, veziculelor seminale, penisului şi scrotului. Structura primordială a tractului genital pare să fie feminină. Această concepţie este sprijinită atît de lucrările experimentale ale lui Jost (9), cît şi de descoperirile recente asupra naturii ageneziei ovariene. Jost a extirpat gonadele unor feţi de mamifere în stadiul precoce nedeterminat, înaintea începerii diferenţierii sexuale. Indiferent de faptul că gonada era destinată să devină testicul sau ovar, rezultatul final era un ani-

mal cu organe genitale interne şi externe feminine. Deci, ceea ce era numit înainte agenezie ovariană se poate eticheta acum, mai exact, drept displazie gonadală, sugarul aparent feminin nu va avea niciodată sîni sau menstruaţie. Laparotomia releva existenţa unor organe genitale interne feminine, adesea rudimentare, dar nu se decelează ovare. În ligamentul larg se descoperă uneori un ţesut constituit din celule care seamănă cu celulele Leydig testiculare. Frotiurile bucale arată că toate aceste fetiţe aparente sînt cromatin-negative (1). Sînt deci mai mult victime ale ageneziei testiculare decît ale ageneziei ovariene.

Natura a reprodus la aceste persoane experienţele lui Jost (9) şi absenţa dezvoltării gonadelor la persoane cu sex cromozomial masculin a permis determinarea sexuală feminină. Natura a mers mai departe şi a omis precursorul masculinităţii, cromosomul Y, din conformaţia lor. Că gonada masculină în dezvoltare secretă un hormon reglator diferit de tipul adult de androgen este indicat de asemenea de unii hermafroditi adevăraţi unilaterali. De partea care conţine un ovar normal sînt prezente structurile mülleriene, fimbria şi trompa, în timp ce, de cealaltă parte, unde gonada este un testicul, se pot observa adesea structurile wolffiene sub formă de vezicule seminale. Testiculul fetal pare să aibă, local, capacitatea de a inhiba dezvoltarea müllerianâ şi a o stimula pe cea wolffiană.

Organele genitale externe. Penisul şi clitorisul normal variază mult ca dimensiuni, dar se disting totdeauna la prima privire. Penisul măsoară cîţiva cm, iar clitorisul cîţiva mm. Penisul ambiguu poate semăna fie cu un clitoris hipertrofiat, fie cu un penis mic. Se observă adeseori şi absenţa porţiunii ventrale a prepuţului şi hipospadias de grade diferite. Labiile mari ale femeii normale şi scrotul bărbatului normal au aceeaşi origine. În cursul obişnuit al masculinizării tractului feminin, labiile mari fuzionează pentru a forma sacul scrotal; tegumentele acestuia devin îngroşate, pigmentate şi încreţite şi în acest sac sînt coborîţi în momentul naşterii la termen testiculii. Masculinizarea parţială a organelor genitale feminine se manifestă prin inhibarea fuzionării labiale în orice stadiu al acestui proces. Intersexualii se pot naşte cu labii ale căror tegumente sînt mai îngroşate sau mai ridate decît în mod obişnuit sau labiile pot fi parţial fuzionate, cu un şanţ median adînc, sugerînd un scrot bifid, sau fuziunea poate fi completă, cu excepţia unui orificiu extern care se deschide în perineu la baza penisului.

La embrionul tînăr, uretra şi tractul genital se deschid într-un sinus urogenital comun. Dacă are loc feminizarea, uretra se se-

Scanned with OKEN Scanner

pară de vagin și se termină cu orificii la distanță mică unul de altul. În procesul de masculinizare nu se produce separarea. Persistența sinusului urogenital, un singur orificiu perineal și grade variate de *hipospadias* sînt deci dovezi pentru o masculinizare imperfectă.

Gonadele feminine rămîn intraabdominale, în timp ce testiculii migrează, în mod normal, prin canalul inghinal în scrot, în a 40-a săptămînă de gestație. La intersexuali, migrarea testiculară este adeseori inhibată, gonadele rămînînd intraabdominal sau în canalele inghinale.

Toate gradele de deviere de la normal, în ceea ce privește dimensiunile sau forma penisului, fuziunea labială imperfectă, anomalii de poziție ale uretrei sau vaginului și absența gonadelor scrotale la copiii de sex aparent masculin, trebuie să ridice suspiciunea intersexualității. Cel mai caracteristic tablou de intersexualitate la nou-născut este aspectul masculin cu penis mic, *hipospadias*, uretră perineală și scrot flasc, incomplet format, fără testicul.

Clasificare: Atît Wilkins și colab. (27) cît și Gross și colab. (7) împart toți hermafrodiții și pseudohermafrodiții în două categorii principale: cei la care defectul de bază provine dintr-un exces de hormoni androgeni și restul, împărțiți în subgrupe pe baza asemănării devierii lor structurale. Money (14) îi clasifică în 7 categorii, care se întîlnesc mai frecvent.

Schaffer (20) propune următoarea clasificare:

I. Aberații mari ale cromosomilor sexuali
A. Disgenezie gonadală.
B. Sindrom Klinefelter.
C. Alte aberații
II. Exces de androgeni în viața fetală
A. Endogen: 1. Hiperplazie corticosuprarenală
2. Alte sindroame
B. Exogen
III. Hermafroditism adevărat
IV. Pseudohermafroditism
A. Android
B. Ginoid

Diagnostic diferențial. Orice asociere a 2 anomalii din acești trei factori: penis mic, *hipospadias* și criptorhidism la un copil cu aspect masculin indică necesitatea unor investigații mai amănunțite. La copiii cu aspect feminin trebuie văzut dacă clitorisul este

Scanned with OKEN Scanner

mai mare decît normal, dacă labiile mari prezintă un oarecare grad de fuzionare şi dacă tegumentele labiale seamănă cu cele scrotale prin îngroşare, ridare sau pigmentare.

Investigaţiile necesare sînt:

Determinarea pozitivităţii sau negativităţii cromatinice prin studiul microscopic al frotiurilor colorate din mucoasa bucală. Descoperirea unui corpuscul Barr (1) în mai mult de 40% dintre celulele examinate, începînd cu ziua a 3-a de viaţă, arată că persoana este cromatin-pozitivă, în mai puţin de 5% este un indiciu că este cromatin-negativă. Aceste rezultate sînt concordante dacă sugarul pare să fie de sex feminin în primul caz şi de sex masculin în al doilea caz şi neconcordante dacă relaţiile sînt inverse. Un procentaj intermediar ridică suspiciunea de mozaicism. Dacă se găsesc mai mulţi corpusculi Barr în unele celule, acesta este un indiciu că există mai mulţi decît 2 cromozomi X în acele celule, numărul corpusculilor Barr fiind numărul cromosomilor X — 1. Pozitivitatea cromatinică nu este complet dezvoltată la naştere (22), aşa încît numărarea corpusculilor Barr nu este un test pe care ne putem baza în primele 3 zile de viaţă (18).

— *Uretroscopia.*

— *Vizualizarea radiologică.*

— *Determinarea eliminării 17-cetosteroizilor urinari,* care nu trebuie să depăşească 0,5 mg în 24 de ore. Dacă depăşeşte aceste valori trebuie suspectată hiperfuncţia corticosuprarenală. Wilkins (26) indică să se aştepte 2 săptămîni înainte de a se executa acest test, deoarece eliminarea 17-cetosteroizilor este crescută în primele zile ale vieţii.

— *Determinarea cariotipului.* În cazul în care atribuirea sexului este dubioasă şi motivul ambiguităţii nu este aparent, trebuie determinat numărul cromozomilor şi dacă este mai mare sau mai mic decît 46, trebuie stabilită identitatea cromozomilor absenţi sau supranumerari. Chiar dacă numărul este 46, atenţia trebuie îndreptată asupra dimensiunii şi conformaţiei cromozomilor sexuali.

— *Laparotomia.* Dacă există încă dubii după toate aceste explorări, se impune examenul direct al structurilor genitale interne. Gross şi colab. (7) nu ezită să laparotomieze cazuri dubioase în primele zile ale vieţii. În timpul operaţiei trebuie prelevate biopsii din ambele gonade. Laparotomia nu este necesară dacă eliminarea 17-cetosteroizilor este crescută sau dacă din antecedentele personale ale mamei reiese că administrarea excesivă de hormoni la începutul sarcinii este cauza probabilă a masculinizării copiilor de sex feminin.

Scanned with OKEN Scanner

Grumbach, Van Wyck și Wilkins (8) au sugerat înlocuirea termenului de „agenezie ovariană" prin cel de „disgenezie gonadală". Aceasta include, între altele, sindromul Turner (23), sindromul Bonnevie-Ullrich, sindromul Ullrich-Turner.

Etiologie și patogenie. Disgenezia gonadală nu este nici familială, nici ereditară. Cazurile familiale sînt extrem de rare (13). Este cauzată în majoritatea cazurilor de aberații mari ale numărului cromozomilor, care este 45, cromozomul absent fiind un X sau Y. Cariotipul celor mai mulți dintre acești copii este deci 45 XO. Nondisjuncția în timpul oogeneziei este considerată ca fiind cauza cea mai probabilă. În unele cazuri este vorba de un mozaicism XO/XX sau XO/XY sau de alte variante mai complicate.

Testiculul fetal secretă un hormon reglator, care este în stare să stimuleze creșterea canalului Wolff și să inhibe dezvoltarea canalelor Müller, prin acțiune locală asupra genitalelor interne vecine. Are, ca și androgenii din corticosuprarenala fetală, capacitatea de a transforma organele genitale externe ginoide în formă androidă. În aplazia gonadală completă, toate structurile genitale vor fi feminine ca formă, indiferent de sexul cromozomic. La această situație se ajunge în cele mai multe cazuri de, greșit etichetată, agenezie ovariană. Grumbach și colab. (8) sugerează că sindromul de disgenezie gonadală cu hipertrofie peniană este rezultatul unei castrări toxice a fetusului la o dată mai tardivă în gestație. În aceste cazuri, masculinizarea organelor genitale externe a început, dar a fost brusc oprită prin pierderea gonadei masculine. Deosebiri în timp și în grad ale pierderii gonadei pot explica alte forme de pseudohermafroditism masculin. Mozaicismul poate de asemenea explica unele cazuri în care există dovezi de masculinizare.

Simptomatologie și diagnostic. Diagnosticul se pune rar în perioada neonatală (2, 3, 24), cînd disgenezia gonadală este sugerată de 3 simptoame: gît palmat, edeme ale părților distale ale extremităților și coarctația aortei, la un copil aparent de sex feminin. Dacă nici unul din acestea nu este prezent la naștere, trebuie așteptată apariția acelor semne, care devin aparente, odată cu înaintarea în vîrstă. Acestea sînt: hipotrofia staturală, un facies mai matur decît ar corespunde vîrstei, infantilism sexual cu amenoree, absența dezvoltării mamare și pilozitate redusă, dar de tip viriloid, la pubertate. Asociate cu aceste simptoame majore, pot exista mai multe malformații congenitale: *cubitus valgus*, micrognație, torace lat, în platoșă, cu mamele hipoplazice, mult depărtate una de alta. Ochii sînt afectați prin epicanthus, strabism,

Scanned with OKEN Scanner

ptoză palpebrală sau cataractă congenitală. Urechile pot fi implantate mai jos, tegumentele laxe și poate coexista surditate sau întîrziere mentală.

Organele genitale externe ale sugarului cu disgenezie gonadală sînt de aspect feminin normal. În varianta de disgenezie gonadală cu hipertrofie peniană, clitorisul este hipertrofic, dar nu se observă de obicei fuziune labială sau masculinizarea canalelor genitale. Clitorisul nu are tendință de a se mări pe măsura înaintării în vîrstă și nu are loc virilizare precoce.

Cele două criterii patognomonice în perioada neonatală sînt demonstrarea negativității cromatinice în frotiul bucal al unui nou-născut cu aspect feminin și prezența unui singur cromozom sexual, unui X, în cariotip. Eliminările gonadotropinei urinare (FSH) cresc mai tîrziu, dar sînt normale la nou-născut, 17-cetosteroizii sînt de asemenea în limite normale. Laparotomia se face pentru verificarea diagnosticului.

Tratament. Sexul atribuit copiilor cu disgenezie gonadală cu sau fără hipertrofie de clitoris este feminin, deși sexul cromozomic este masculin. Structura organelor genitale externe este un motiv suficient, afară de faptul că și structura organelor genitale interne este feminină. Aceasta dă posibilitatea ca, la pubertate, să se simuleze ciclul menstrual normal, prin alternare judicioasă de estrogeni și progesteronă. Estrogenii stimulează de asemenea dezvoltarea mamară și promovează feminizarea.

Amputarea unui clitoris hipertrofiat se poate face dacă dimensiunile lui justifică această intervenție. La laparotomia în scop diagnostic, se pot îndepărta eventualele vestigii gonadale. Secreția lor va fi probabil androgenică și va contracara feminizarea dorită.

Grumbach și colab. (8) sînt împotriva informării părinților asupra rezultatului studiilor de cromatină sexuală. Trebuie să li se spună că vor avea o fetiță de statură mică, sterilă, dar că la timpul oportun i se vor administra medicamente care vor dezvolta caracteristicile sexuale secundare feminine și vor iniția și perpetua ciclul menstrual, atît timp cît vor fi luate după prescripție. Vîrsta potrivită pentru începerea hormonoterapiei este de 12—14 ani.

Sindromul Klinefelter

În mod obișnuit acest sindrom nu devine manifest pînă la pubertate sau chiar mai tîrziu, cînd apar ginecomastia și eunucoidismul (10). Testiculii sînt mici și la biopsie se găsesc tubi seminiferi hialinizați și acumulări de celule Leydig. Cei mai mulți dintre

Scanned with OKEN Scanner

Scanned with OKEN Scanner

acești pacienți au 47 de cromozomi, cel supranumerar fiind un al doilea X, adică XXY. În studiul lui Moore (15), frotiuri bucale prelevate de la 1 911 nou-născuți aparent normali, de sex masculin au relevat 5 frotiuri cromatin-pozitive. Aceasta arată că unul din 800 de sugari de sex masculin va avea sindrom Klinefelter. Totuși, observațiile diagnosticate în perioada neonatală sînt rare (16).

În unele cazuri se găsește mozaicism, cariotip anormal de tipul XXXY (5), XXYY, sau XXXXY (6).

Alte aberații mari ale cromozomilor sexuali

S-au găsit multe combinații anormale și permutații ale cromozomilor X și Y, majoritatea decelîndu-se la deficienți mintali (12), căci cei mai mulți dintre acești pacienți nu se dezvoltă normal din punct de vedere psihomotor. Unii au fost descoperiți datorită aspectului genital neobișnuit, alții din cauza dezvoltării imperfecte a caracterelor sexuale secundare. Se poate pune diagnosticul în perioada neonatală numai dacă se identifică diferite aberații de cariotip: XXY, XYY, XXXY, XXXXY, XXX, XXXX, XXXXX și o mulțime de varietăți de mozaicism.

Pseudohermafroditism android

Pseudohermafroditismul android survine la persoanele ale căror gonade sînt morfologic testiculi, dar ale căror organe genitale prezintă grade diferite de diferențiere sexuală feminină. Sexul cromozomic este masculin. Acest grup este de obicei împărțit în subgrupe bazate pe conformația organelor genitale externe, structura canalelor excretoare, organele genitale interne și orientarea sexuală.

Diagnostic. În perioada neonatală, diagnosticul de pseudohermafroditism android este dificil.

Acei copii care par să fie băieți, se nasc cu gonade incomplet descinse. Se știe că, la mulți băieți normali, coborîrea testicului nu este completă la naștere, deci acest fapt izolat nu este semnificativ. Totuși, trebuie să ducă la examinarea amănunțită a penisului și hipotrofia lui, ca orice dislocare posterioară a meatului urinar, întărește suspiciunea. De asemenea, scrotul trebuie examinat cu grijă, pentru a se decela o eventuală fuziune incompletă. Important este, de exemplu, descoperirea unui șanț care-i dă aspectul bifid. Dacă se observă hipospadias perineal sau penoscrotal, se impune uretroscopia sau vizualizarea radiologică cu lipiodol, pentru a confirma sau infirma prezența unui sinus urogenital. Se vor

doza 17-cetosteroizii în toate cazurile dubioase. Dacă nu sînt crescuți după prima săptămînă, cînd creșterea este fiziologică, se impun alte investigații: determinarea cariotipului și laparotomia.

În cazurile cu aspect feminin, diagnosticul este și mai dificil în perioada neonatală. Ocazional atrage atenția o ușoară hipertrofie clitoridiană, labiile mari puțin mai îngroșate, pigmentate și ridate.

Cei mai mulți sugari care au fost diagnosticați precoce au fost descoperiți fiindcă prezentau o hernie inghinală, în care s-a palpat o formațiune fermă, care la biopsie s-a dovedit a fi testicul.

Tratament. În toate cazurile în care sexul este dubios, atribuirea sexului nu trebuie să se bazeze pe tabloul cromozomial sau morfologia gonadei, ci pe structura organelor genitale externe și anume, nu numai pe structurile existente, ci trebuie avute în vedere și posibilitățile de completare prin intervenții plastice. După această premiză, pseudohermafrodiții masculini cu testicul feminizant, care au aspect feminin, trebuie educați ca fete. La laparotomie, vestigiile canalelor lui Wolff pot fi îndepărtate, dar testiculii trebuie lăsați intacți, deoarece ei sînt într-adevăr feminizanți și secreția lor hormonală va fi utilă în accentuarea caracterelor sexuale secundare în perioada pubertății.

Pseudohermafrodiții masculini cu un penis mare sau de mărime mijlocie și cu fuziune scrotală aproape completă vor fi educați ca băieți. Remedierea *hipospadias*-ului poate fi necesară sau nu. Testiculii vor fi lăsați pe loc pînă la pubertate, cînd se va lua eventual hotărîrea de a-i îndepărta, dacă se dovedesc a fi feminizanți.

Pseudohermafroditism ginoid datorită hiperplaziei corticosuprarenale

Acest sindrom a fost discutat în cadrul sindroamelor corticosuprarenale. Trebuie subliniat din nou că orice pseudohermafrodit ginoid trebuie privit ca un caz posibil de hiperplazie corticosuprarenală pînă la proba contrarie, deoarece insuficiența mineralocorticoidă coexistă adeseori cu excesul de androgeni. Criza addisoniană se poate instala în orice clipă. Tratamentul prompt cu sare și DOCA este indicat la primul semn de deperdiție de apă și sare, deoarece moartea prin colaps urmează rapid.

Odată diagnosticul de pseudohermafroditism prin hiperplazie corticosuprarenală stabilit, prin demonstrarea eliminării excesive de 17-cetosteroizi, se impune atribuirea sexului feminin. Chiar dacă gradul de masculinizare este important, există siguranța că

Scanned with OKEN Scanner

sexul cromozomial și structura organelor genitale interne sînt feminine. Laparotomia nu este necesară.

Tratamentul cu cortizon previne virilizarea progresivă care are loc în cazurile netratate. Corectarea chirurgicală a organelor genitale trebuie făcută la vîrsta de 1—3 ani.

Pseudohermafroditism ginoid cauzat de celule tecale luteinizate

Crigler și Craig (4) au studiat 4 cazuri, dintre care 2 în perioada neonatală, cu hipertrofie de clitoris, sinus urogenital și fuziune labială variabilă la persoane cu sex cromozomic feminin. Eliminarea de 17-cetosteroizi a fost normală. Laparotomia a relevat corticosuprarenale normale, dar ovarele erau chistice, conținînd celule tecale luteinizate, incriminate de autori ca sursă de androgen.

Pseudohermafroditism ginoid cauzat de alte substanțe androgenice elaborate de mamă

Grade moderate de masculinizare s-au întîlnit ca rezultat al trecerii transplacentare de androgeni din tumorile materne. Cele mai multe au fost arenoblastoame ovariene.

Pseudohermafroditism ginoid iatrogen

Incidența depinde de utilizarea progesteronei și derivatelor ei în tratamentul iminenței de avort. Wilkins (25) a observat aproximativ 100 de cazuri.

Etiologie. Mamele tratate cu testosteron au dat rar naștere la pseudohermafroditi feminini. Cele mai multe cazuri au fost consecința tratamentului cu un derivat sintetic de progesteron di-hidroxiprogesteron, administrat pentru prevenirea avortului. Structura lui chimică se aseamănă cu cea a progesteronei.

În cele mai multe cazuri tratamentul s-a inițiat la începutul sarcinii cu doze mari, 200 mg/zi, totuși nu toate mamele au născut fetițe masculinizate.

Diagnostic. Organele genitale externe au același aspect ca în pseudohermafroditism ginoid cu hiperplazie corticosuprarenală. Fuziunea labială variază de la moderată pînă la aproape completă. Sinusul urogenital este de obicei prezent, singurul orificiu deschizîndu-se în perineu la baza clitorisului. Uretra nu este aproape niciodată peniană. Nu se palpează gonade în labioscrot.

Scanned with OKEN Scanner

Date de laborator. Frotiurile bucale prezintă multe celule cromatinpozitive, adică sexul genetic este feminin. Uretroscopia demonstrează un introit vaginal adecvat. Uretrografia poate sau nu să vizualizeze un sinus urogenital persistent. Eliminarea de 17-cetosteroizi este în limite normale (sub 0,5 mg/24 de ore).

Tratament. Cu acest tablou clinic, aceste date de laborator și terapie cu progesteron sau testosteron în antecedentele materne, nu este necesară laparotomia. Nu există tendință la progresare a virilizării și nu se instalează insuficiența corticosuprarenală. Nu trebuie intervenit cu tratament hormonal. Singura terapie necesară este corectarea plastică a vaginului, după cîțiva ani, pentru a permite o fertilitate normală la vîrsta adultă.

Hermafroditism adevărat

Numai acele persoane care prezintă atît țesut testicular, cît și țesut ovarian sînt desemnate ca hermafrodiți adevărați. Hermafroditismul adevărat se poate subîmpărți în:

— lateral, avînd un testicul și un ovar;
— unilateral, avînd un ovotestis și un testicul sau un ovar;
— bilateral, avînd de ambele părți cîte un ovotestis.

Incidența. Hermafrodiții adevărați sînt foarte rari, constituind doar o fracțiune mică a tuturor intersexualilor. Pînă în 1967 se cunoșteau numai în jur de 250 de cazuri de toate vîrstele (17).

Etiologie. Există puține date asupra transformării crestei genitale primitive în testicul sau ovar. Se poate presupune că numărul și felul cromozomilor sexuali ar avea o influență importantă asupra acestei diferențieri. Nu sînt totuși dovezi suficiente care să sprijine această presupunere.

Cromatina sexuală la hermafrodiții adevărați poate fi pozitivă sau negativă. Rosenthal și colab. (19) au descoperit 19 cazuri studiate din acest punct de vedere, 14 aveau sex cromatinic feminin și 5 masculin, majoritatea fără aberații cromozomiale decelabile. Într-un caz s-a observat un al treilea X în unele celule, în altul un fragment cromozomial supranumerar, probabil o parte dintr-un X, și un mozaicism XY/XO.

Morfopatologie. Gonade avînd caracteristicele ambelor sexe se găsesc în combinații variate. La organele genitale interne și externe se observă un amestec de structuri masculine și feminine, adesea malformate și vestigiale, organele genitale interne dezvoltîndu-se android pe partea unde este prezent testicului sau ovotestisul. Caracterele sexuale secundare, care se dezvoltă la pubertate, seamănă de obicei cu cele feminine, dar nu în toate cazurile.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnostic. La naştere se observă în mod obişnuit organe genitale externe necorespunzătoare (21). Aspectul este de hipertrofie de clitoris sau de penis normal. Uretra poate fi peniană, dar mai frecvent se descoperă *hipospadias* sau sinus urogenital. Fuziunea labială poate fi completă sau incompletă şi gonadele nu se palpează în labioscrot. Sînt situate sau în poziţia ovarelor sau în canalul inghinal.

Diagnosticul este sugerat de:

— dezvoltarea necorespunzătoare a organelor genitale externe;

— descoperirea unui testicul în timpul unei intervenţii pentru hernie inghinală la o persoană de aspect feminin;

— dezvoltarea caracterelor sexuale secundare, la pubertate, neconcordante cu aspectul organelor genitale externe.

Studii cromozomiale au relevat uneori mozaicism. Uretroscopia arată un tablou normal masculin sau feminin, sinus urogenital sau un şanţ uretral posterior reprezentînd un canal genital rudimentar. Eliminarea 17-cetosteroizilor este normală. Laparotomia relevă tabloul mixt. De partea care conţine un ovar, structurile müllériene sînt destul de bine dezvoltate. Acelaşi lucru se întîmplă adeseori de partea unui ovotestis. De partea unde gonada este un testicul, fimbria şi trompa sînt în general absente sau rudimentare şi un vas deferens sau o veziculă seminală pot fi prezente. Uterul poate fi bine format sau absent.

Tratament. Sexul va fi ales în funcţie de structura organelor genitale externe. Un penis mare şi un orificiu uretral mic va duce la alegerea sexului masculin, un penis mic şi o deschidere urogenitală mare impune alegerea sexului feminin. La laparotomie, gonada incompatibilă poate fi îndepărtată. Cîţiva ani mai tîrziu, se fac remedieri plastice. La pubertate, terapia hormonală substitutivă poate fi necesară, în conformitate cu sexul ales.

BIBLIOGRAFIE

1. **Barr M. L.** — Modern Trends of obstetrics and Gynaecology (sub. red. K. Bowles), Londra, 1955.
2. **Chapelle A.** — Acta endocr.. 1962, XL, suppl., 65.
3. **Conhen P., Glass I. H.** — J. clin. endocr., 1963, 23, 1—10.
4. **Crigler J. F., Craig J. M.** — Amer. J. Dis. Child., 1958, 96, 633.
5. **Fraccaro M., Kaijter K., Bindsten J.** — Lancet, 1960, II, 899.
6. **Fraser J., Boyd E., Lennox B.** — Lancet, 1961, II, 1 062.
7. **Gross R. E., Mooker I. J. A.** — Pediatrics, 1955, 16, 303—324.
8. **Grumbach M. M., Van Wyck J., Wilkins L.** — J. Clin. Endocr., 1955, 15, 1 161—1 193.
9. **Jost A.** — Fonction endocrine du testicule foetal in: **La fonction endocrine** du testicule, Ed. Masson, Paris, 1957.

Scanned with OKEN Scanner

10. **Klinefelter H. P., Reifenstein E., Albright F.** — J. clin. Endocr., 1942, 2, 615.
11. **Klotz H. P.** — Les déséquilibres endocriniens, Paris, 1966, 35—93.
12. **Maximilian C.** — Stud. Cercet. Endocr., 1971, 22, 6, 427—440.
13. **Maximilian C., Ionescu B., Mușețeanu P.** — Stud. cercet. Endocr., 1970, 21, 5, 405—412.
14. **Money J., Hampson J. G., Hampson J.** — Bull. J. Hopkins Hosp., 1955, 97, 284—300.
15. **Moore K. L.** — Lancet, 1959, I, 257—259.
16. **Mozziconacci P., Nezelof C., Attal C.** și colab. — Ann. Pédiat., 1962, 38, 1 859.
17. **Neimann N., Fonder A.** — Rev. Pédiat., 1967, XXII, 5, 499—551.
18. **Neuman A. V.** — Diagnosticul precoce în disgeneziile gonadale. Lucrare de diplomă, Cluj-Napoca, 1970.
19. **Rosenthal J. M., Kiefer J. H., Grew E. M., Bronstein I. P.** — Pediatrics, 1957, 20.
20. **Schaffer Al.** — Diseases of the Newborn, W. B. Saunders Company, Londra, 1966.
21. **Segni G., Grossi-Bianchi M. L.** — Minerva pediat., 1965, 17, 983—990.
22. **Smith D. W., Marden P. M., Mac Donald M. J., Speckhard M.** — Pediatrics, 1962, 30, 707—711.
23. **Turner H.** — Endocrinology, 1938, 23, 566.
24. **Walbaum R., Desbonnets P., Bonte C.** și colab. — Lille méd., 1966, 11, 8, 885—891.
25. **Wilkins L.** — The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorder in Childhood and Adolescence, ed. a II-a, Ch. Thomas Publishers, Springfield, 1957.
26. **Wilkins L.** — Clinical Endocrinology, Ed. Grune and Straton, Londra, 1960.
27. **Wilkins L., Grumbach M. M., Van Wyck J. J.** și colab. — Pediatrics, 1955, 16, 287—302.

II.10.3. PATOLOGIA SUPRARENALELOR

Glandele suprarenale sînt organe cu origine dublă. Corticosuprarenala se dezvoltă din mezoderm, medulosuprarenala din țesutul cromafin ectodermal. La făt, suprarenala este relativ mare și, deși rinichiul o depășește rapid ca dimensiuni, la naștere greutatea ei este încă 1 : 3 din cea a rinichiului. La adult, acest raport devine 1 : 28. Ambele glande suprarenale cîntăresc la naștere 7—8 g. Scad rapid prin involuția cortexului fetal, imediat după naștere, greutatea scăzînd la jumătate după 2 săptămîni. Zona fetală cuprinde aproximativ 80% din corticosuprarenala fetală la termen (11).

Medulosuprarenala secretă adrenalină și noradrenalină, care produc hipertensiune arterială pe căi diferite. Adrenalina — nu și noradrenalina — crește glicemia. La naștere, se secretă aproape exclusiv noradrenalina. Datorită hipoxiei, ambele catecolamine sînt crescute la nou-născutul imatur și la cel la termen sau la prematurul născut din sarcina cu insuficiență placentară.

Scanned with OKEN Scanner

Corticosuprarenala are funcțiuni mult mai complexe. Secretă 3 grupe de hormoni de importanță vitală. O grupă cuprinde glucocorticoizii (corticosteroizi, 17-hidroxicorticoizii sau 17-hidroxicorticosteroizii), dintre care cortizonul (compusul E) și hidrocortizonul (compusul F) sînt reprezentanții principali. Funcțiunea lor cea mai importantă constă în reglarea metabolismului glucidic; joacă însă rol și în metabolismul lipidic și mineral. A doua grupă constă din mineralocorticoizi (hormonii retenției sodice), dintre care aldosterona este cel mai important. Cel mai util a fost dezoxicorticosterona, deoarece poate fi sintetizată și utilizată ca acetat de dezoxicorticosteronă (DOCA) pentru a preveni pierderea de sodiu și apă și retenția de potasiu. A treia grupă de hormoni corticosuprarenali este reprezentată de substanțele androgene, metaboliții cărora sînt eliminați prin urină ca 17-cetosteroizi. Eliminarea cantitativă prin fecale a steroizilor este tot atît de importantă ca și cea urinară, în perioada neonatală, de aceea trebuie întotdeauna luată în considerare la copii în vîrstă de 2 săptămîni pînă la 6 luni (6).

Concentrația de glucocorticoizi în plasma cordonului ombilical la naștere este apropiată de valorile adultului normal (în jur de 20 μg/100 ml), deși plasma maternă la sfîrșitul gestației conține o cantitate mult mai mare. La nou-născut, nivelul glucocorticoizilor scade pînă aproape de 0 după cîteva zile, dar apoi crește din nou pînă la 10 μg/100 ml la sfîrșitul primei săptămîni. Androgenii sînt de asemenea crescuți în plasma cordonului ombilical la copii născuți la termen (în jur de 100 μg/100 ml), iar la prematuri pot să ajungă pînă la 500 μg. Androgenii scad în decurs de cîteva zile sau cîteva săptămîni, nivelul lor rămînînd scăzut (sub 0,5 μg) timp de cîțiva ani. Nu s-a putut decela ACTH în sîngele nounăscutului. Totuși, nou-născutul răspunde la injecții de ACTH și situații stresante — ca intervenții chirurgicale — cu creșterea glucocorticoizilor plasmatici.

II.10.3.1. HEMORAGIA CORTICOSUPRARENALĂ

Hemoragia corticosuprarenală poate să evolueze asimptomatic sau să ducă la moarte subită sau la un tablou clinic de gravitate variată între cele două extreme. Diagnosticul precis este esențial, deoarece tratamentul substitutiv poate fi salutar în unele cazuri.

Incidența. La autopsie s-a găsit rar hemoragie corticosuprarenală la sugari și copii. Frecvența fiind 1 : 100 sau chiar 1 : 1000. Snelling și Erb (21) au descoperit 43 la un total de 3 637 de autopsii, din care 15 erau în perioada neonatală, cînd se decelează mult mai frecvent decît în orice altă perioadă a vieții. Incidența *post*

Scanned with OKEN Scanner

mortem nu poate însă oglindi frecvența reală, deoarece multe suprarenale calcifiate, descoperite mai tîrziu, s-au calcifiat indubitabil ca rezultat a unei hemoragii neonatale.

Etiologie. Dintre factorii etiologici, se citează macrosomia, datorită diabetului sau prediabetului matern, nașterea laborioasă sau hemoragia placentară. Boala hemoragică neonatală nu pare să fie un factor important. Septicemia neonatală poate duce la hemoragie suprarenală, dar în serii mari de septicemie neonatală nu s-a găsit frecvent la autopsie hemoragia suprarenală. S-a sugerat că anoxia poate cauza hemoragia suprarenală sau că — prin congestia pe care o produce — suprarenala devine mai susceptibilă la traume minore.

Simptomatologie și diagnostic. Încă din 1928, Goldzieher și Greenwald (5) au stabilit criteriile pentru diagnosticul hemoragiei suprarenale în perioada neonatală:

— febră;
— hiperpnee;
— paloare;
— cianoza buzelor și degetelor;
— o tumefiere în fiecare flanc și modificarea culorii tegumentelor la acest nivel;
— pete purpurice.

Deși aceste simptoame pot fi prezente în unele cazuri, cele mai multe nu corespund acestei descrieri.

Snelling și Erb (21) au fost de părere că există două forme clinice, cu simptomatologie diferită. În prima, se instalează brusc colaps, cu cianoză, respirație neregulată, astenie, hipotermie, copilul refuză să sugă. A doua formă clinică se caracterizează prin hiperexcitabilitate, cu febră, strigăte și convulsii. O parte din simptomatologie poate fi datorită unor condiții patologice asociate (hemoragii intracraniene, pneumonie). De fapt nu există un tablou clinic unitar. Trebuie suspectată hemoragia suprarenală, ca și hemoragia intracraniană, dacă — după o naștere laborioasă sau hemoragie placentară — copilul se naște cianotic sau se îmbolnăvește în primele 24 de ore de la naștere. Alterarea stării generale, cu tahicardie, tahipnee și semne de colaps periferic, sugerează mai mult hemoragia suprarenală decît intracraniană, pe cînd febra, strigătele și convulsiile nu ajută la diagnosticul diferențial dintre cele două localizări ale hemoragiei. Apariția unor tumefieri în flancuri sugerează fie hemoragie suprarenală, fie tromboza venei renale. Șocul este sugestiv pentru prima posibilitate, pe cînd distensia abdominală și tulburări ale funcției renale indică a doua posibilitate.

Scanned with OKEN Scanner

Prognostic. Mulţi copii mor în primele zile ale vieţii. Alţii supravieţuiesc şocului iniţial, dar mor după scurt timp de insuficienţă corticosuprarenală acută (22). Se poate presupune existenţa unei corelaţii între hemoragia suprarenală neonatală şi diversele forme de insuficienţă corticosuprarenală care apar mult mai tîrziu. Williams şi Robinson (24) au găsit cantităţi mari de calciu şi hemosiderină în suprarenalele unei fetiţe de 13 luni, ceea ce ar putea confirma presupunerea că hemoragia corticosuprarenală neonatală ar putea fi cauza unor tulburări serioase după o perioadă lungă de sănătate aparentă.

Tratamentul constă în terapia de substituţie corticosuprarenală, sub protecţie de antibiotice. În caz de nevoie, se asociază transfuzii, perfuzii saline şi oxigenoterapie. Mineralocorticoizii se asociază în funcţie de concentraţia sodiului, potasiului şi clorurilor din plasmă.

II.10.3.2. INSUFICIENŢA CORTICOSUPRARENALĂ

Incidenţa. Pînă în 1956 se cunoşteau numai 9 cazuri de boală Addison neo-natală, Williams şi Robinson (24) au adăugat încă 4 observaţii, Jaudon (8, 9) a publicat 5 cazuri de nou-născuţi cu insuficienţă corticosuprarenală, la care boala a început la scurt timp după naştere şi care s-au vindecat după terapia de substituţie. Se poate conchide deci că, deşi insuficienţa corticosuprarenală este rară, ea nu este nici pe departe atît de puţin frecventă cît s-a crezut (19).

Etiologie. Hipoplazia şi aplazia congenitală a suprarenalelor sînt excepţionale. Este vorba în unele cazuri de o malformaţie suprarenală primitivă, eventual familială. În alte cazuri, defectul de dezvoltare a suprarenalelor este secundar unei malformaţii a hipoplaziei: aplazia sau ectopia hipofizară (2, 15).

Hemoragiile suprarenale neonatale generează mai adesea un hipocorticism moderat, care nu se exteriorizează decît dacă distrugerea ţesutului suprarenal a fost întinsă.

Alte situaţii rare, care duc la insuficienţă corticosuprarenală în perioada neonatală, sînt lipoidoza suprarenală (18) sau chisturi suprarenale (1).

Insuficienţa mineralcorticoidă acută tranzitorie a nou-născutului (sindromul Jaudon), de asemenea excepţională, este un hipocorticism disociat, cu tulburări ale electroliţilor şi aldosteronurie scăzută, care se poate ameliora după administrare de dezoxicorticosteron, evoluînd spre vindecare aparentă în cîteva luni. Cauza ar fi un deficit de 18-dehidrogenază (10).

Scanned with OKEN Scanner

Un alt tip de insuficiență corticosuprarenală neonatală cu diabet sodat este descris sub numele de pseudohipoadrenocorticism, deoarece nu este ameliorat de dezoxicorticosteronă și pare a fi consecința unei insensibilități congenitale a tubului renal la aldosteron, care se regăsește în cantități importante în urină.

Hiperplazia corticosuprarenală congenitală este cauza principală a insuficienței corticosuprarenale neonatale, care interesează metabolismul hidromineral și este asociată cu hiperfuncție androgenică. Această situație paradoxală a fost clarificată de Lawson, Wilkins și colab. (23) și va fi descrisă amănunțit în cadrul sindroamelor de hiperfuncție corticosuprarenală.

Insuficiența corticosuprarenală, care nu este asociată nici cu malformații intracraniene grave, nici cu hipoplazie hipofizară, este compatibilă cu viața, dacă se administrează terapia de substituție. De aceea recunoașterea ei precoce în perioada neonatală este foarte importantă.

Simptomatologie. Copiii par sănătoși la naștere, dar apetitul este scăzut, nu cîștigă în greutate, slăbesc în primele săptămîni sau luni. Vărsăturile încep la unii după prima alimentație, la alții după cîteva săptămîni, ducînd uneori la diagnosticul eronat de stenoză pilorică, pentru care se intervine. Deshidratarea este severă în toate cazurile, în general după vărsături și diaree. Urmează colaps cu cianoză, respirație rapidă, superficială și tahicardie sau bradicardie. La copii care au supraviețuit mai mult decît cîteva săptămîni, s-a observat hiperpigmentația mamelonului și scrotului și mai rar a întregii suprafețe cutanate. Cele mai multe cazuri sucombă brusc prin colaps circulator.

Diagnosticul se bazează pe:

— tendința la colaps vascular periferic manifestat prin sincopă;

— absența cîștigului în greutate, deși ingestia calorică este adecvată;

— tendința la deshidratare, în ciuda unei administrări adecvate, de lichide;

— episoade de vărsături sau diaree;

— hiperpigmentația tegumentelor;

— punerea în evidență a unui diabet sodat. O natremie sub 130 mEq/l la un copil deshidratat și care n-a primit un exces de lichide hipotonice este un element de mare probabilitate. O natriurie peste 5 mEq/24 ore la nou-născutul deshidratat cu natremie scăzută este semn de certitudine. Cînd nu se poate colecta urina din 24 ore, se poate considera semnificativ nivelul de sodiu urinar peste 1 g‰ la un copil cu hiponatremie.

Scanned with OKEN Scanner

Alte anomalii metabolice sînt mai puțin utilizate pentru diagnostic. Hipocloremia are valoare mai mică decît hiponatremia. Kaliemia este adesea cuprinsă între 5 și 6 mEq, depășind rar această cifră. Hipoglicemia este inconstantă și semnificația ei este slabă la nou-născut. Modificările electrocardiografice (undele *T* ascuțite) sînt adeseori marcate.

Nivelul seric de 17-hidroxisteroizi este sub 2 μg, față de nivelul normal de 5—6 μg. Eliminarea urinară de 17-hidroxisteroizi este de 0,045 μg/24 de ore, iar de 17-cetosteroizi este de 0,7 μg/24 de ore. În perioada neo-natală, 17-hidroxicorticoizii urinari sînt și în mod normal scăzuți: 1—2 mg/24 ore în primele zile de viață, sub 1 mg/24 ore la 10 zile.

Evoluție și tratament. Mulți sugari mor în timpul crizei de pierdere de apă și sare, prin colaps vascular periferic. Cei salvați necesită timp de luni de zile tratament substitutiv cu cortizon și DOCA și adaos de clorură de sodiu.

Tratamentul insuficienței corticosuprarenale la nou-născut sau sugar trebuie instituit de urgență.

Se face o perfuzie intravenoasă de 150 ml/kilocorp/24 ore dintr-o soluție glucozată 10%, la care se adaugă Cl, Na în doză minimă de 1 g/kilocorp/24 ore.

Se injectează intramuscular DOCA, în doză cuprinsă între 2,5 și 5 mg/zi.

Se administrează hidrocortizon intravenos, în doză de 10 mg/kilocorp/24 ore.

După dispariția semnelor clinice și biologice de insuficiență corticosuprarenală, tratamentul va fi condus în funcție de gradul hipocorticismului.

Se administrează *per os* 1—4 g sare, ca supliment la rația zilnică normală. Se adaugă hidrocortizon, cercetînd doza minimă necesară și evitînd hipercorticismul terapeutic, care ar risca să frenezе creșterea. Doza utilă este cuprinsă între 10 și 30 mg/zi. Se mai administrează dezoxicorticosteron în suspensie microcristalină (în jur de 10 mg tot la 15 zile) sau 0,05—0,10 mg/zi 9 α-fluorohidrocortizon *per os* (10).

II.10.3.3. SINDROAMELE DE HIPERFUNCȚIE CORTICOSUPRARENALĂ

II.10.3.3.1. *Hiperplazia corticosuprarenală congenitală*

Wilkins, Fleischmann și Howard (23) au arătat că hiperplazia prenatală a corticosuprarenalei la fetițe duce la pseudohermafroditism, iar la băieți la macrogenitosomie precoce. La ambele sexe,

dar mai ales la băieți, modificările sexuale pot fi însoțite de sindromul addisonian, cu pierdere excesivă de sare și apă. Mulți dintre acești sugari mor prin colaps vascular periferic, de aceea se impune diagnosticul precoce, pentru a fi salvați prin tratament substitutiv.

Incidența. Iversen (7) a adunat 137 de observații publicate, ceea ce reprezintă foarte probabil doar o fracțiune a tuturor cazurilor, deoarece mulți sugari, mai ales de sex masculin, mor nediagnosticați în primele luni de viață.

Etiologie. Tulburarea de biosinteză este strict familială (3). Gemenii univitelini au fost similar afectați (25, 20, 16). Statisticile arată că transmiterea este de tip recesiv autosomal.

Patogenie. La unele persoane, enzimele specifice interesate în sinteza cortizolică lipsesc sau sînt prezente în cantități mai mici decît cele normale. Copiii născuți cu aceste deficite enzimatice prezintă corticosuprarenale hiperplazice și semne clinice de virilizare. În prezent, există 6 leziuni majore care produc sindromul de hiperplazie adrenocorticală congenitală. Varietatea cea mai obișnuită este blocajul sau deficitul în 21-hidroxilază. Dacă deficitul nu este sever, aldosterona poate fi formată, astfel încît nu survine o pierdere excesivă de sare la acești pacienți. Totuși, aproximativ o treime din bolnavii cu deficit de 21-hidroxilază au un deficit atît de sever al enzimei, încît secreția de aldosteronă este afectată la acești copii, care prezintă, în afară de virilizare tipică, și sindromul de pierdere de sare.

O formă mult mai rară a hiperplaziei corticosuprarenale congenitale este caracterizată prin absența 11-β-hidroxilazei. Steroizii ca 11-dezoxicortizolul și 11-dezoxicorticosterona se acumulează, acesta din urmă (care este un mineralocorticoid puternic) ducînd atît la hipertensiune arterială, cît și la virilizare (4). Această interpretare a fost confirmată prin faptul că Liddle și colab. (12), tratînd persoane normale cu metopiron (SU 4885) — substanță care inhibă 11-β-hidroxilarea — au obținut un spectru de steroizi plasmatici și urinari similar cu acela din forma hipertensivă a sindromului suprarenogenital.

S-au descris și deficite de 17-hidroxilază și 18-hidroxilază.

Forme de tulburări care interesează trepte mai precoce în sinteza cortizolică includ o pierdere de 3-β-hidroxisteroiddehidrogenază și un defect în transformarea colesterolului în pregnenolon. În ambele tipuri, mortalitatea este mare.

Dacă sinteza cortizolului este afectată, survine o hipersecreție compensatorie a ACTH și corticosuprarenala este stimulată. Cantități mari de androgen (formați din precursori înaintea deficitu-

Scanned with OKEN Scanner

lui enzimatic) sînt secretate și produc virilizarea organelor genitale externe. Organele genitale interne sînt totdeauna normale. Copiii pot prezenta și hiperpigmentație secundară concentrațiilor mari de ACTH. Eliminarea prin urină a 17-cetosteroizilor și a 3-α-17 α-α 20-pregnantriolului (produs de catabolizare a 17-hidroxiprogesteronei) este ridicată.

Variabilitatea gradului de virilizare depinde nu atît de cantitatea de androgeni secretați, cît de momentul debutului hipersecreției lor. Dacă acesta se situează la începutul gestației, separarea sinusului urogenital în uretră și vagin a fost inhibată. În cazul că hipersecreția androgenilor debutează abia tîrziu în viața fetală, această separare avusese loc.

Morfopatologie. Suprarenalele sînt mari, adeseori uriașe, greutatea lor situîndu-se între 10 și 76 g, cea normală la naștere fiind de 6,5 g. Hiperplazia este difuză.

Simptomatologie. Penisul mărit se găsește la toți copiii de sex masculin care supraviețuiesc 2 ani sau mai mult, dar acest semn este rar prezent la naștere sau în prima lună. Creșterea în volum a testiculelor este neobișnuită și se datorește unei acumulări de țesut care seamănă cu corticosuprarenala hiperplazică.

Modificările genitale la copiii de sex feminin sînt variabile: de la hipertrofia discretă a clitorisului cu uretra separată de introitusul vaginal, pînă la cele mai avansate aspecte de hermafroditism. În acestea din urmă, clitorisul foarte hipertrofiat seamănă cu un penis, orificiul uretral se deschide la baza penisului, iar labiile mari sînt fuzionate, formînd un sac flasc, care seamănă cu un scrot hipodezvoltat. Rar apare o uretră complet peniană. Gonadele nu se palpează în acest „scrot". Aspectul genital este acel al unui băiat cu un penis mic, *hipospadias* și testiculi necoborîți. La copii cu virilizare mai puțin completă, pseudoscrotul este bifid, cele două jumătăți adică labiile, sînt separate printr-un șanț adînc, iar orificiul uretral este sub formă de pîlnie, sugerînd un vagin. Puține dintre fetele pseudohermafrodite virilizate prezintă separare completă a uretrei și vaginului, fiecare cu propriul său orificiu extern. Cele mai multe rămîn cu sinusul urogenital embrionar, în care se deschid vezica urinară și uterul.

Diagnosticul este sugerat la unii prin semnele de pseudohermafroditism la naștere, la alții prin apariția simptoamelor de insuficiență corticosuprarenală, iar la puține cazuri prin aspectul macrosomiei și virilismului precoce.

Sugarii de sex masculin nu prezintă aproape niciodată hiperplazie genitală la naștere. După cîteva săptămîni sau luni apare, în

Scanned with OKEN Scanner

majoritatea cazurilor, o insuficiență corticosuprarenală gravă. După 1 pînă la 2 ani devin mari, hirsuți, cu hipertrofie importantă a penisului. Dacă nu prezintă hipertrofie peniană, nici sindrom addisonian în prima lună de viață, ei rămîn de obicei nediagnosticați în perioada neonatală.

La fetițe, demonstrarea unui sinus urogenital comun, în locul orificiilor normale uretral și vaginal, este o dovadă sugestivă pentru hiperplazie corticosuprarenală.

Niveluri scăzute ale natriemiei și cloremiei, asociate cu niveluri crescute ale kaliemiei și azotului neproteic, sînt indicii pentru insuficiența corticosuprarenală, care însă nu trebuie neapărat să facă parte din sindromul de hiperplazie corticosuprarenală. Prezența concomitentă a unor modificări de conformație a organelor genitale externe fac diagnosticul mai probabil.

Dacă semnele de insuficiență corticosuprarenală și modificările genitale sînt absente, diagnosticul depinde de demonstrarea eliminării excesive de 17-cetosteroizi. Eliminările care depășesc 1 mg/24 ore sînt patognomonice, dacă se așteaptă două săptămîni, deoarece în primele două săptămîni de viață nou-născuții au fiziologic valori ceva mai crescute de 17-cetosteroizi urinari.

Prognostic și tratament. Wilkins și colab. (23) au reușit să urmărească un număr din acești copii pînă la adolescență. După o perioadă variabilă de timp, mulți pacienți nu mai necesită decît doza de cortizon de întreținere și o dietă mai bogată în sare. Corectarea fuziunii labiale nu este dificilă și se poate ajunge la un introit vaginal satisfăcător. Copiii de sex masculin, cu macrosomie și virilism precoce, devin nanici odată cu terminarea creșterii, din cauza închiderii timpurii a cartilajelor de conjugare epifizare. Dacă diagnosticul corect este pus în perioada neonatală, băieții nu vor suferi această sechelă, deoarece terapia de substituție previne închiderea epifizară precoce, ca și celelalte manifestări ale hiperandrogeniei.

Wilkins și colab. (23) au arătat că eliminarea unor cantități anormale de hormoni androgeni poate fi suprimată prin administrare continuă de cortizon. Doza de cortizon trebuie stabilită în funcție de eliminările urinare pe 24 ore ale 17-cetosteroizilor. Se poate începe cu o doză de 50 mg/zi *per os*, care se poate reduce apoi la 25 mg sau 12,5 mg/zi, în 3 sau 4 doze. Dacă, din cauza vărsăturilor, administrarea orală devine ineficace, se pot da 25 mg intramuscular zilnic, apoi se scade treptat, utilizîndu-se aceeași doză la fiecare a 4-a zi. După ameliorare, calea orală poate înlocui pe cea intramusculară.

Scanned with OKEN Scanner

II.10.3.3.2. *Sindromul Cushing*

Boala Cushing este un termen limitat la cazuri cu adenom hipofizar bazofil. În sindromul Cushing se descrie același tablou clinic, leziunea fiind localizată însă în afara hipofizei. Sindromul poate fi produs de un adenom corticosuprarenal, o hiperfuncție corticosuprarenală netumorală sau poate să apară după administrare îndelungată de cortizon sau ACTH (hipercortizolism postterapeutic). Sindromul este foarte rar în perioada neonatală (13, 17).

Diagnosticul este sugerat de un câștig excesiv în greutate și hipertensiune progresivă. Dispoziția caracteristică a adipozității, realizînd „față în lună plină" și „ceafa de taur", obrajii roșii, colorația pletorică a tegumentelor întăresc această suspiciune. Hipertensiunea poate ajunge la valori uimitoare, ca în cazul unui copil de 3 luni, care prezenta o tensiune arterială de 200—245/100—145 mmHg (14).

Singurul tratament eficace este ablarea corticosuprarenalei afectate. Cum cea contralaterală este adesea atrofică, extirparea singurului țesut funcțional este periculoasă și se impune o pregătire preoperatorie și o terapie postoperatorie susținută.

Prognosticul este grav. Mortalitatea operatorie în perioada neonatală este de 50% și aproximativ 50% din cei care supraviețuiesc prezintă recidive sau metastaze.

BIBLIOGRAFIE

1. **Baron S. H., Emanuel B.** — J. Pediat., 1961, 59, 592—599.
2. **Blizzard R. M., Alberts M.** — J. Pediat., 1956, 48, 782—792.
3. **Childs B. M., Grumbach M., Van Wyck J. J.** — J. clin. Invest., 1956, 45, 215.
4. **Eberlein W. R., Bongiovanni A. M.** — J. biol. Chem., 1956, 223, 85.
5. **Goldzieher M. A., Greenwald H. M.** — Amer. J. Dis. Child., 1928, 36, 324—332.
6. **Gustafsson J. A., Shackleton C. H. L., Sjovall J.** — Acta endocr., 1970, 65, 1, 18—28.
7. **Iversen T.** — Pediatrics, 1955, 16, 875—901.
8. **Jaudon J. C.** — J. clin. Endocr., 1946, 6, 558, 564.
9. **Jaudon J. C.** — J. Pediat., 1948, 32, 641—669.
10. **Job J. C.** — Les urgences endocrinologiques chez le nouveau-né et le nourrisson în Urgences en Pediatrie ed. a II-a, 1969, 171—189.
11. **Johannisson E.** — Acta endocr., 1968, 58, 130 suppl., 130, 7.
12. **Liddele G. W., Bland D., Lange E. M., Harris A. P.** — J. clin. Endocr., 1958, 18, 906.
13. **Lightwood R.** — Arch. Dis. Childh., 1932, 7, 35—42.
14. **Marks T. M., Thomas J. M., Warkanyi J.** — Amer. J. Dis. Child., 1940, 60, 923—942.
15. **Mosier H. D.** — J. Pediat., 1956, 48, 633—639.
16. **Naujoks H.** — Geburtsh. u. Frauenheilk., 1961, 21, 685.

Scanned with OKEN Scanner

17. **Powell S. W. jr., Newman S., Hooker J. W.** — Amer. J. Dis. Child., 1955, 90, 412—420.
18. **Sandison A. T.** — Arch. Dis. Child., 1955, 30, 538—541.
19. **Schaffer Al.** — Diseases of the Newborn, W. B. Saunders Company, Londra, 1966.
20. **Schneeberg N. G., Steinberg A., Mallen A. M.** și colab. — J. clin. Endocr., 1959, 19, 203.
21. **Snelling C. E., Erb I. H.** — J. Pediat., 1935, 6, 22—41.
22. **Stevens R. C., Tomsykoski** — Amer. J. Dis. Child., 1954, 87, 475—477.
23. **Wilkins L., Fleischman F., Howard J. E.** — Endocrinology, 1940, 26, 385—395.
24. **Williams A., Robinson M. J.** — Arch. Dis. Child., 1956, 31, 265—269.
25. **Wolff S.** — Arch. Dis. Childh., 1956, 29, 132.

II.10.4. PATOLOGIA TIROIDEI

Formarea foliculilor în glanda tiroidă fetală începe aproximativ în săptămîna a 8-a de gestație. Raportul între greutatea tiroidei și greutatea corporală atinge nivelul matur cam în săptămîna a 10-a de gestație. În această perioadă, foliculii încep să acumuleze coloid.

Shepard (29) a încercat să coreleze încorporarea de ^{125}I în glanda tiroidă fetală, în culturi de organe, cu dezvoltarea foliculară a tiroidei. Înainte de stadiul de 68 mm (74 de zile), n-a găsit dovada autoradiografică de încorporare a ^{125}I în tiroida fetală. La 68 mm și la toate stadiile mai tîrzii s-a observat un spectru complet de produși iodați legați organic. Yamasachi și colab. (43) au administrat 50—150 μC de ^{131}I la mame înaintea avortului terapeutic. Ei au găsit numai iodură în tiroida celui mai mic făt (92 mm). Iodura, monoiodotirozina, diiodotirozina, triiodotironina și tiroxina au fost identificate la fătul mai mare (142 mm). Astfel, în perioada cînd foliculii încep să cumuleze coloid, se poate găsi prima dovadă de iodocaptare a glandei tiroide.

La nivelul placentei, există un mecanism activ de transport pentru ioduri, care favorizează trecerea de la mamă la făt. Capacitatea tiroidei de a concentra iod apare în săptămîna a 11-a de gestație și, îndată după aceea, începe producerea tiroxinei. Sinteza tiroglobulinei s-a demonstrat la fătul uman înaintea formării proteinelor iodate. În timpul ultimei perioade de gestație, aviditatea tiroidei fetale pentru iod este atît de mare, încît după administrarea ^{131}I la mamă, radioactivitatea acumulată pe gram de țesut tiroidian este de 10 ori mai mare în tiroida fetală decît în cea maternă (40).

Hormonul tireotrop (TSH) fetal influențează proporția de maturare tiroidiană. Rosen și Ezrin (25) au studiat histologic 50 de hipofize umane fetale în vîrstă de 5—40 de săptămîni. Bazofilele hipofizare (celulele PAS pozitive) apar în hipofiză la 9 săptămîni.

Scanned with OKEN Scanner

La 12 săptămîni, celulele se colorează mai intens. Celule tireotrofice primitive apar la 13 săptămîni. Aceasta este perioada cînd tiroida începe să capteze iod. TSH tipic poliedral nu apare decît în a 28-a săptămînă. La 3 luni, se poate identifica TSH în serul fetal şi în extractele de hipofiză fetală.

Capacitatea tiroidei fetale de a funcţiona efectiv s-a dedus mai ales din observaţiile făcute după administrarea unor substanţe guşogene la animal, în timpul sarcinii. Aceste substanţe, cum ar fi propiltiouracilul, traversează bariera placentară, şi blochează sinteza hormonală, atît în tiroida fetală, cît şi în cea maternă. Dacă doza este suficient de mare, la făt apare guşa. Cum guşa se formează numai secundar stimulării tireotrope şi cum TSH matern nu trece prin placentă, se poate presupune acţiunea unui mecanism de *feedback* hipofizar fetal în dezvoltarea guşii. În favoarea acestui fapt pledează şi observaţia că hipofizectomia mamei nu previne dezvoltarea guşei la făt după administrarea de tiouracil. Aceste observaţii indirecte s-au completat prin dozări directe de TSH şi tiroxină serică la feţi umani de diferite vîrste. Nivelul de tiroxină serică fetală a crescut treptat de la săptămîna a 11-a pînă la termen, dar cel de TSH a fost nedozabil pînă în săptămîna a 20-a de gestaţie, cînd survine o creştere bruscă a nivelului de TSH seric.

Concepţiile asupra naturii relaţiilor de *feedback* tireohipofizare materno-fetale au fost complicate prin descoperirea lui Hennen şi colab. (8), precum că ţesutul corionic este bogat într-un material care se comportă biologic şi imunologic ca TSH hipofizar. Această substanţă se găseşte în concentraţie mare în sîngele matern la începutul graviditătii şi scade treptat pînă la termen. Rolul fiziologic al TSH placentar (tireotropina corionică umană) nu este încă cunoscut.

Multe indicii sugerează că, în timpul existenţei intrauterine, fătul este în stare să-şi regleze propria secreţie de hormon tiroidian. Copii normali s-au născut din femei care au fost mixedematoase în timpul graviditătii şi s-a observat că hipotiroidismul matern este ameliorat parţial în decursul sarcinii.

Deci, la sfîrşitul primului trimestru, tiroida fetală umană produce coloid şi poate elabora hormon tiroidian. O cantitate mică de tiroxină trece prin placentă din sîngele matern, dar trecerea transplacentară este înceată şi imperfectă. Se pare că dezvoltarea sistemului nervos şi osos fetal depinde mai mult de funcţia tiroidiană proprie decît de cea a mamei (28).

La naştere, tiroida trebuie să cîntărească 1—2 g şi nu este nici vizibilă, nici palpabilă. Dacă lobii şi istmul pot fi văzuţi şi palpaţi cu uşurinţă, se consideră că tiroida e mărită ca volum.

Scanned with OKEN Scanner

În primele săptămîni ale vieții, iodemia este crescută (7—12 µg), nou-născutul fiind într-o stare de hipertiroidism fiziologic. Mai tîrziu, iodemia se situează în limitele considerate normale la adult (4—7 µg%). Radioiodocaptarea este de asemenea crescută la nou-născut, atingînd valori pînă la 97% la 24 de ore (39).

În primul an al vieții se desăvîrșește jumătate din dezvoltarea cerebrală totală postnatală. Dacă funcția tiroidiană este scăzută, retardarea mintală poate fi ireversibilă. Din acest motiv se impune diagnosticul și tratamentul timpuriu al hipotiroidismului.

II.10.4.1. HIPOTIROIDISMUL CONGENITAL

Incidență. Cercetînd 239 de tireopatii infantile, Wilkins semnalează 133 de mixedeme congenitale și 33 dobîndite (41). După Milcu (19), forma cea mai gravă este reprezentată de mixedemul congenital, în care lezarea parenchimului tiroidian se instalează în perioada fetală.

Etiologie. Hipotiroidismul congenital se poate datori tulburărilor în dezvoltarea embrionară, cu agenezie sau disgenezie tiroidiană, fie prin localizare ectopică (14), fie prin localizare normală a unei tiroide rudimentare.

Blizzard (2) afirmă posibilitatea unei hipofuncții tiroidiene la nou-născut, indusă de pasajul transplacentar al anticorpilor antitiroidieni de la o mamă cu tireopatie autoimună, deși cercetările experimentale nu confirmă acest fapt.

Hipotiroidismul neonatal poate fi consecința administrării iodurilor sau antitiroidienilor de sinteză la mamă (10).

O altă cauză a insuficienței tiroidiene o constituie tulburările genetice ale procesului de sinteză a hormonilor tiroidieni (6, 32, 33):

— deficitul de peroxidaze interferează sinteza hormonilor tiroidieni, prin imposibilitatea eliberării iodului din ioduri;

— absența deiodării iodotirozinelor afectează sinteza iodotironinelor, prin pierderea prin urină a mono- și diiodotirozinelor ca atare;

— absența formării iodotironinelor, din cauza unui deficit de enzimă cu rol în cuplarea iodotirozinelor;

— incapacitatea țesuturilor periferice de a utiliza tiroxina (24).

Simptomatologie. De cele mai multe ori, simptoamele patognomonice ale mixedemului congenital se conturează între a II-a și a XXIV-a lună. Absența simptoamelor în perioada neonatală poate fi explicată prin impregnarea organismului copilului cu hormoni tiroidieni de origine maternă. Între simptoamele care atrag atenția

Scanned with OKEN Scanner

asupra mixedemului, amintim întîrzierea în creşterea staturală, infiltraţia tegumentelor, care interesează mai ales regiunea periorbitală, dosul mîinilor şi picioarelor şi ceafa, macroglosie, gura întredeschisă, tegumentele palide şi reci, abdomen mărit de volum, cu hernie ombilicală, membrele inferioare scurte. Sugarul se alimentează dificil, prezintă constipaţie rebelă, bradicardie, este leneş şi se dezvoltă încet intelectual. Unul dintre simptoamele precoce ale hipotiroidismului congenital este icterul metabolic intens şi prelungit peste 2 săptămîni.

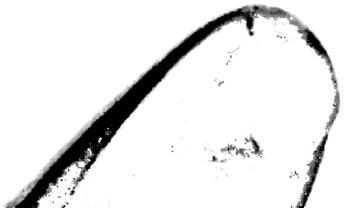
Diagnosticul pozitiv se pune prin evidenţierea radiografică a întîrzierii apariţiei nucleilor de osificare (femural inferior, tibial superior şi cuboidian) şi mai ales a disgeneziei epifizare, care constă în calcifierea insulară, neregulată, a nucleilor epifizari, dîndu-le un aspect fragmentat. Colesterolemia este ceva mai crescută, iar iodul legat proteic (PBi) şi iodul extractibil prin butanol (BEI) — care în mod normal ating valorile adultului hipertiroidian în prima săptămînă a vieţii — prezintă valori scăzute în mixedemul congenital.

Diagnosticul diferenţial se face cu o anemie sau cardiopatie congenitală, din cauza paliditătii, răcirii tegumentelor şi aspectului cenuşiu murdar.

Întîrzierea diferenţierii osoase poate expune la erori de diagnostic cu nanismul hipofizar, rahitism, patologia de nutriţie. Caracteristică pentru mixedemul congenital este însă disgenezia epifizară, care poate să apară şi în disgenezia epifizară multiplă condrodistrofică sau boala Perthes, dar în alt context clinic.

Deficitul în dezvoltarea sistemului nervos impune diagnosticul diferenţial cu o encefalopatie fetală.

Evoluţie şi tratament. În mixedemul congenital prin aplazie tiroidiană, evoluţia spre nanismul mixedematos cu idioţie poate fi modificată printr-un tratament tiroidian precoce, continuu şi în doze adecvate. Instituirea tratamentului între 2 şi 6 luni poate realiza o recuperare psihică completă în 45% din cazuri (19). Este mai indicat ca substituţia să se facă cu tiroidă uscată sau tiroxină, care se acumulează în organism, spre deosebire de triiodotironină, care se elimină mai rapid. Dozele se fixează prin tatonare progresivă, de la 10 mg pînă la 70 mg tiroidă uscată/zi (10). Unii autori (3, 23) recomandă doze mai mari. Dozele mai mici de 75 mg ar ameliora dezvoltarea osoasă, nu însă şi pe cea a sistemului nervos (13). Tiroxina se recomandă în doze crescînde, de la 0,1 mg—1 mg/24 ore, iar triiodotironina se administrează în doze de 12,5—50 μg/zi.



Scanned with OKEN Scanner

Pentru a evita în primele 3 săptămîni de tratament tiroidian insuficiența funcțională corticosuprarenală tranzitorie, se asociază tratament cortizonic.

Administrarea vitaminei D este contraindicată la sugari în primele 2—3 luni de terapie substitutivă cu tiroidă, deoarece poate exagera procesul de osificare.

Criteriile clinice pentru eficiența dozajului includ: ameliorarea aspectului, apetitului, activității, coloratiei tegumentelor, mixedemului, constipației, creșterii. Iodemia trebuie să atingă nivelul corespunzător vîrstei.

Supradozarea duce la hipertiroidism. Apetitul devine excesiv, apar diareea și hiperhidroza. Iodemia crește la valori anormale și vîrsta osoasă avansează prea rapid.

II.10.4.2. HIPERTIROIDISMUL CONGENITAL

Este o afecțiune rară, întîlnită la copii născuți din mame cu boală Basedow (5, 10, 15, 26, 30).

Etiopatogenie. Cauza hipertiroidismului neonatal este explicată de prezența unei activități LATS (*long-acting thyroid stimulator*) crescute în plasma nou-născutului, care dispare odată cu vindecarea hipertiroidismului. Hormonul tireotrop nu poate fi implicat în determinismul hipertiroidismului neonatal, deoarece nu traversează bariera placentară, în timp ce LATS trece prin bariera placentară.

În hipertiroidismul congenital s-au evidențiat niveluri dozabile de LATS, atît la mamă, cît și la făt (27). S-au întîlnit și cazuri de hipertiroidism la nou-născuți din mame hipotiroidiene (38) sau eutiroidiene, care au fost însă tratate în prealabil pentru hipertiroidism.

Simptomatologie. Nou-născutul cu hipertiroidism este distrofic, prezintă exoftalmie, gușă vizibilă sau palpabilă și este mai agitat. Pofta de mîncare este crescută, în timp ce curba ponderală este staționară. În unele cazuri, nou-născutul poate manifesta simptoamele unei insuficiențe cardiace (hepatomegalie, zgomot de galop, cardiomegalie) sau ale unei deshidratări prin diaree. În cazul unei guși mai voluminoase, se instalează insuficiența respiratorie, prin compresiune traheală.

Diagnostic. Ne orientează spre un hipertiroidism neo-natal boala Basedow prezentă la mamă, exoftalmia, eventual gușa și agitația excesivă la un copil cu semne de distrofie fetală. Datele de laborator, care confirmă diagnosticul, sînt creșterea iodemiei peste 13 µg/100 ml și evidențierea activității LATS la nou-născut sau

Scanned with OKEN Scanner

mamă. Trebuie reamintit că, în primele săptămîni ale vieții, nivelul iodemiei este în mod normal mai crescut, atingînd valori între 7 și 12 µg/100 ml, iar radioiodocaptarea tiroidiană ajunge pînă la 97% la 24 de ore (39).

Evoluție și tratament. Hipertiroidismul neo-natal este autolimitat și dispare spontan după cîteva săptămîni pînă la 3 luni. Avînd în vedere riscul crizei tireotoxice cu insuficiență cardiacă și deshidratare sau alte complicații — cum este asfixia prin compresiune traheală — se impune totuși un tratament de urgență. Se administrează 100 mg propiltiouracil/zi sau 10 mg carbimazol/zi. Pentru a evita insuficiența tiroidiană provocată de antitiroidiene de sinteză și a frena hipersecreția tireotropului hipofizar, se asociază, după cîteva zile, 1/4 mg tiroxină pe zi. Ca tratament adjuvant, se poate administra și Fenobarbital sau Rezerpină (26).

II.10.4.3. GUȘA CONGENITALĂ

Incidență. Gușa neo-natală poate fi simplă, asociată cu hiper- sau hipofuncție tiroidiană. Cea mai frecventă este gușa cu hipotiroidism (7, 9, 42). Nu revenim asupra hipo- și hipertiroidismului, ci ne referim numai la gușa simplă, care poate fi endemică sau sporadică.

Etiopatogenie. Împrejurările în care poate să apară hiperplazia tiroidiană sînt: carența de iod din zonele endemice sau tulburările congenitale ale hormonogenezei tiroidiene (34). Pasajul transplacentar al antitiroidienilor de sinteză de la mamele tratate pentru hipertiroidism sau al iodurilor de la femeile cărora li s-a administrat medicație antiastmatică în timpul sarcinii (21, 22) contribuie la realizarea gușii sporadice. Mecanismul patogenetic pare a fi determinat doar de hipersecreția de hormon tireotrop fetal.

Simptomatologie. Gușa se recunoaște prin tumefierea caracteristică trilobată la nivelul gîtului. Se pot palpa ambii lobi și istmul. Tumefierea este asociată cu semne de compresiune traheală: dispnee cu sau fără cianoză, stridor, cornaj, tiraj și retracție constantă a capului, poziție în care tiroida este îndepărtată de trahee, eliberînd-o de compresia chinuitoare. S-a citat cazul unei guși gigante care a dus la exitus prin asfixie la 36 de ore după naștere, deși s-a făcut traheotomie (11).

Diagnosticul de gușă simplă se bazează pe demonstrarea eutiroidiei. Nu se observă nici un semn hiper- sau hipotiroidism. Metabolismul bazal, radioiodocaptarea tiroidiană și iodemia sînt în limitele corespunzătoare vîrstei.

Diagnosticul diferențial se face cu alte tumefieri congenitale ale gîtului. Hemangioamele se întîlnesc rar. Sînt totdeauna uni-

laterale, niciodată trilobate. Palpatoric nu se aseamănă cu consistența fermă, elastică a gușii.

Evoluție și tratament. Cînd guşa nu este însoțită de fenomene de compresiune traheală, se poate aştepta regresia spontană. Dacă viața copilului este în pericol prin compresia traheei, se indică tiroidectomie parțială, rezecîndu-se istmul și o parte din lobii laterali. Efectul triiodotironinei sau tiroxinei, în doze mari, este rapid asupra involuției gușii și duce la ameliorarea simptoamelor respiratorii în 1—2 zile.

II.10.4.4. DISTROFIA ENDEMICĂ TIREOPATĂ

Termenul de „distrofie endemică tireopată" (D.E.T.) a fost propus de Milcu în 1949 (17) și precizează caracterul complex al procesului: distrofie a întregului organism, existentă în stare endemică, realizată în primul rînd prin tulburări morfofuncționale ale tiroidei.

Etiologie. Dintre factorii determinanți cel mai important este carența iodică. Cercetări întreprinse în țara noastră au decelat fond carențial în iod (sub 5 μg/l) în 50% dintre sursele de apă din zonele endemice (36). Cantitatea de iod necesară pe 24 de ore este de 100—150 μg. Sub această cantitate se produce hipertrofia tiroidiană (31).

Factorii adjuvanți sînt reprezentați de condițiile economico-sociale, deficitul de proteine, ingestia scăzută de tirozină.

Patogenia distrofiei endemice tireopate este complexă. Concură atît tulburările metabolismului iodului intra- și extratiroidian (1), cît și modificările histologice și enzimatice tiroidiene. Pentru existența unui exces de TSH pledează hiperplazia tiroidiană. Mecanismul de *feedback* este prezent la purtătorii de gușă.

Perturbările în metabolismul intra- și extratiroidian al iodului antrenează o dereglare a întregului sistem endocrin, realizînd forma endocrinopată a distrofiei.

Formele neuropate ale distrofiei sînt expresia leziunilor produse de către factorii guşogeni în tiroidă și în sistemul nervos central în perioada embriofetală.

Patogenia cretinismului endemic nu este complet elucidată. Unii autori au semnalat funcția tiroidiană normală la majoritatea cretinilor endemici (12). Cercetări recente vin în sprijinul ipotezei că hipotiroidismul fetal ar putea constitui mecanismul patogenic al cretinismului endemic (37). De fapt, explorarea funcției tiroidei la cretini a arătat la unii hipotiroidie, la alții eutiroidie și în cîteva cazuri chiar hipertiroidism (20).

Scanned with OKEN Scanner

Forme clinice. După Milcu (17), D.E.T. cuprinde 3 grade:

Forma oligosimptomatică (distrofia de gradul I) cuprinde cazurile în care pe primul plan se situează distrofia tiroidiană și reprezintă 80% din totalul bolnavilor afectați.

Forma endocrinopată (distrofia de gradul al II-lea) cuprinde cazurile în care distrofia tiroidiană se însoțește de fenomene clinice de insuficiență sau hiperfuncție a glandelor endocrine.

Forma neuropată (distrofia endemică de gradul al III-lea), caracterizată prin leziuni diverse în întreg organismul, pe primul plan situîndu-se leziunile sistemului nervos central, este forma embriofetală a endemiei.

Cretinismul endemic este neurodistrofia cea mai importantă existentă într-o zonă endemică.

Cretinul este — după Means (16) — un bolnav care a suferit de atireoză în timpul vieții intrauterine sau în prima copilărie, iar după Stanbury și Querido (35) este un pacient care prezintă permanentă întîrziere în dezvoltarea scheletului și a sistemului nervos central, rezultînd dintr-o insuficiență tiroidiană, care a existat din timpul vieții fetale sau imediat după naștere.

Milcu încadrează cretinismul endemic în formele neuropate de D.E.T., atrăgînd atenția că el reprezintă forma embriofetală a endemiei (19).

Trăsăturile principale care definesc cretinismul endemic sînt:

a) *Întîrzierea în dezvoltarea somatică,* ajungînd uneori pînă la nanism. Costa și colab. (4) consideră anomalia de creștere ca o disgenopatie realizată prin acțiunea unui factor distrofic, care ar acționa direct fie asupra celulei germinale, fie asupra embrionului, fie asupra fetusului.

Examenul radiologic al scheletului evidențiază sechelele unei insuficiențe tiroidiene, apărută în viața intrauterină sau imediat după naștere: persistența cartilajului acetabular și a cartilajului aripilor iliace, bazin verticalizat, osteocondropatie deformantă a articulației coxofemurale (coxartroza cretinică), scurtarea bazei craniului, hiperostoza frontală, endocranioza selară.

b) *Întîrzierea în dezvoltarea mintală* reflectă leziunile precoce ale sistemului nervos central, ca urmare a privării de hormoni tiroidieni în timpul vieții intrauterine.

c) *Surditatea severă* de tip central care realizează surdomutitatea.

d) *Stricta localizare geografică.*

Diagnosticul diferențial în prezența unei hipertrofii tiroidiene se face cu inflamații și tumori tiroidiene. În forma neuropată, dificul-

tăţile de diagnostic sînt date de existenţa unor boli neurologice care nu ţin de endemie.

Evoluţie şi tratament. Forma oligosimptomatică poate evolua în forma endocrinopată. Prezenţa procesului guşogen în generaţii succesive duce la agravarea lui, cu creşterea incidenţei formelor neuropatice.

Profilaxia este foarte importantă. Se poate realiza cu un complex de mijloace farmacodinamice, de igienă individuală, colectivă şi de ordin social (18).

Profilaxia cu iod este cea mai eficace în prevenirea guşii. Se face prin iodarea sării la titrul de 20 mg Ki la 1 000 g sare şi prin tableta iodată care conţine 1 mg Ki şi echivalează cu 10 picături din soluţie 2 g IK/1 000 ml apă.

Se administrează săptămînal 1/2 tabletă copiilor sub 7 ani, 1 tabletă celor peste 7 ani, 2 tablete femeilor gravide şi celor care alăptează.

Tratamentul curativ al formei oligosimptomatice constă în administrarea iodurii de potasiu sau, mai recent, a tiroidei uscate, tiroxinei sau triiodotironinei.

În forma endocrinopată trebuie tratată patologia endocrină asociată procesului guşogen.

În forma neuropată, eficienţa terapiei este foarte modestă.

Triiodotironina, acidul triiodotiroacetic sînt indicate în cretinism datorită patologiei enzimatice caracteristice acestei forme clinice.

Tratamentul chirurgical se aplică la copii numai dacă guşile dau fenomene de compresiune.

BIBLIOGRAFIE

1. **Beckers C.** — L'hormonogenese dans le goitres endémiques et sporadiques, Ed. Arscia. Bruxelles, 1963, p. 140.
2. **Blizzard R. M., Chandler R. W.** — J. Pediat., 1960, 57, 399.
3. **Bongiovanni A. M.** — Pediatrics, 1964, 33, 586—587.
4. **Costa A., Massuci-Costa M. A., Mortara A.** — Ann. Endocr. (Paris), 1961, 5, 621.
5. **Elszs L., Whittmore R., Burrow G. W.** — J. Amer. med. Ass., 1967, 200—250.
6. **Fraser G. R., Morgan W. E., Trotter W.** — Quart. J. Med., 1960, 29, 279.
7. **Frierson H. F., Hawk J. C., Jenkins M.** — J. Pediat., 1957, 51, 704—708.
8. **Hennen G., Pierce J. G., Freychet P.** — J. clin. Endocr., 1969, 29, 581.
9. **Jackson A. D. M.** — Arch. Dis. Childh., 1954, 29, 571—572.
10. **Job J. Cl.** — Les urgences endocrinologiques chez le nouveau-né et le nourrisson, in: Urgences en Pediatrie, ed. a II-a, 1969, 171—189.
11. **Kunstadter R. H.** — J. Pediat., 1948, 32, 711—714.

Scanned with OKEN Scanner

12. **Lobo G. C. L., Pompen Fr., Rosenthal D.** — J. clin. Endocr., 1963, 5, 407.
13. **Man E. B., Meermann E. C., Cooke R. E.** — J. Pediat., 1963, 63, 926—941.
14. **McGirr E. M., Hutchinson J. H.** — J. clin. Endocr., 1955, 15, 668.
15. **McKenzie J. W.** — J. clin. Endocr., 1964, 24, 660.
16. **Means J. H.** — Thyroid and its diseases, ed. a II-a, Ed. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1948.
17. **Milcu Șt. M.** — Gușa endemică, Ed. de stat, București, 1949.
18. **Milcu Șt. M.** — Sănăt. publ., 1949, 1, 1, 101.
19. **Milcu Șt. M.** — Endocrinologie clinică, Ed. medicală, București, 1967.
20. **Negoescu I., Bălan M., Stancu H.** — Stud. Cercet. Endocr., 1963, XIV, 4—5—6, 609—617.
21. **Parmelee A. H., Allen E., Stein I. F., Buxbaum H.** — Amer. J. Obstet. Gynec., 1940, 40, 145—147.
22. **Petty C. S., DiBenedetto R. L.** — New Engl. J. Med., 1957, 256, 1 103—1 105.
23. **Pickering D. E.** — Pediatrics, 1962, 29, 692—702.
24. **Refetoff S., DeWind L. T., Groot L. J.** — J. clin. Endocr., 1967, 27, 279.
25. **Rosen F., Ezrin C.** — J. clin. Endocr., 1966, 26, 1 343—1 345.
26. **Rosemberg D., Grand M. J. H., Silbert S.** — New Engl. J. Med., 1963, 268, 292—296.
27. **Samuel S., Pildes R. S., Lewison M., Rosenthal J. M.** — Amer. J. Dis. Child., 1971, 121, 5, 440—443.
28. **Schaffer Al.** — Diseases of the Newborn, W. B. Saunders, Company, Londra, 1966.
29. **Shepard T. H.** — J. clin. Endocr., 1967, 27, 945—958.
30. **Skelton M. G.** — Arch. Dis. Childh., 1955, 30, 460—464.
31. **Stanbury J. B.** — Physiology of endemic goiter. Endemic Goiter, W. H. O. Geneva, 1960, p. 261.
32. **Stanbury J. B.** — Familial Goiter în: The Metabolic Basis of Inherited Disease (sub red. J. B. Stanburg, Wyngarden J. B., Fredrickson D. S.), McGraw Hill Book, New York, 1966, 215—257.
33. **Stanbury J. B., Chapman E. M.** — Lancet, 1960, I, 1 162.
34. **Stanbury J. B., Hedje A. N.** — J. Clin. Endocr., 1950, 10, 1 471—1 484.
35. **Stanbury J. B., Querido A.** — J. clin. Endocr., 1956, 16, 1 522.
36. **Strauss H.** — Cercet. Endocr., 1963, XIV, 4—5—6, 601—607.
37. **Thilly R. H., Camus M., Berquist H., Delange F.** — Endocr. Exper., 1974, 8, 3, 217.
38. **Thomson J. A., Riley J. D.** — Lancet, 1966, I, 635.
39. **Van Middleworth L.** — Amer. J. Dis. Child., 1964, 88, 439—442.
40. **Van Wyck J.** — The Thyroid în: Pediatric, Ed. Appleton Century — Crofts, New York, 1972.
41. **Wilkins L.** — Clinical Endocrinology, Ed. Grune and Stratton Londra, 1960.
42. **Wilkins L., Clayton G. W., Berthrong M.** — Pediatrics, 1954, 13, 235—246.
43. **Yamasaki E., Noguchi A., Swingerland D. W.** — J. clin. Endocr., 1959, 19, 1 437—1 439.

II.10.5. PATOLOGIA PARATIROIDELOR

Activitatea funcțională a glandelor paratiroide fetale a fost relativ puțin dezbătută în literatură. După formarea celor 4 paratiroide primordiale din endodermul pungii faringiene III—IV (em-

Scanned with OKEN Scanner

12. **Lobo G. C. L., Pompen Fr., Rosenthal D.** — J. clin. Endocr., 1963, 5, 407.
13. **Man E. B., Meermann E. C., Cooke R. E.** — J. Pediat., 1963, 63, 926—941.
14. **McGirr E. M., Hutchinson J. H.** — J. clin. Endocr., 1955, 15, 668.
15. **McKenzie J. W.** — J. clin. Endocr., 1964, 24, 660.
16. **Means J. H.** — Thyroid and its diseases, ed. a II-a, Ed. J. B. Lippincott, Philadelphia, 1948.
17. **Milcu Şt. M.** — Guşa endemică, Ed. de stat, Bucureşti, 1949.
18. **Milcu Şt. M.** — Sănăt. publ., 1949, 1, 1, 101.
19. **Milcu Şt. M.** — Endocrinologie clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.
20. **Negoescu I., Bălan M., Stancu H.** — Stud. Cercet. Endocr., 1963, XIV, 4—5—6, 609—617.
21. **Parmelee A. H., Allen E., Stein I. F., Buxbaum H.** — Amer. J. Obstet. Gynec., 1940, 40, 145—147.
22. **Petty C. S., DiBenedetto R. L.** — New Engl. J. Med., 1957, 256, 1 103—1 105.
23. **Pickering D. E.** — Pediatrics, 1962, 29, 692—702.
24. **Refetoff S., DeWind L. T., Groot L. J.** — J. clin. Endocr., 1967, 27, 279.
25. **Rosen F., Ezrin C.** — J. clin. Endocr., 1966, 26, 1 343—1 345.
26. **Rosemberg D., Grand M. J. H., Silbert S.** — New Engl. J. Med., 1963, 268, 292—296.
27. **Samuel S., Pildes R. S., Lewison M., Rosenthal J. M.** — Amer. J. Dis. Child., 1971, 121, 5, 440—443.
28. **Schaffer Al.** — Diseases of the Newborn, W. B. Saunders, Company, Londra, 1966.
29. **Shepard T. H.** — J. clin. Endocr., 1967, 27, 945—958.
30. **Skelton M. G.** — Arch. Dis. Childh., 1955, 30, 460—464.
31. **Stanbury J. B.** — Physiology of endemic goiter. Endemic Goiter, W. H. O. Geneva, 1960, p. 261.
32. **Stanbury J. B.** — Familial Goiter în: The Metabolic Basis of Inherited Disease (sub red. J. B. Stanburg, Wyngarden J. B., Fredrickson D. S.), McGraw Hill Book, New York, 1966, 215—257.
33. **Stanbury J. B., Chapman E. M.** — Lancet, 1960, I, 1 162.
34. **Stanbury J. B., Hedje A. N.** — J. Clin. Endocr., 1950, 10, 1 471—1 484.
35. **Stanbury J. B., Querido A.** — J. clin. Endocr., 1956, 16, 1 522.
36. **Strauss H.** — Cercet. Endocr., 1963, XIV, 4—5—6, 601—607.
37. **Thilly R. H., Camus M., Berquist H., Delange F.** — Endocr. Exper., 1974, 8, 3, 217.
38. **Thomson J. A., Riley J. D.** — Lancet, 1966, I, 635.
39. **Van Middleworth L.** — Amer. J. Dis. Child., 1964, 88, 439—442.
40. **Van Wyck J.** — The Thyroid în: Pediatric, Ed. Appleton Century — Crofts, New York, 1972.
41. **Wilkins L.** — Clinical Endocrinology, Ed. Grune and Stratton Londra, 1960.
42. **Wilkins L., Clayton G. W., Berthrong M.** — Pediatrics, 1954, 13, 235—246.
43. **Yamasaki E., Noguchi A., Swingerland D. W.** — J. clin. Endocr., 1959, 19, 1 437—1 439.

II.10.5. PATOLOGIA PARATIROIDELOR

Activitatea funcţională a glandelor paratiroide fetale a fost relativ puţin dezbătută în literatură. După formarea celor 4 paratiroide primordiale din endodermul pungii faringiene III—IV (em-

Scanned with OKEN Scanner

brion de 8 mm), fiecare mănunchi solid de celule se separă de pungă. Celulele principale par să fie singurul tip celular care crește în timpul vieții embrionare. Ele sînt prezente în stadiul precoce a paratiroidelor (embrion de 9 mm) și în toate stadiile mai tîrzii. Paratiroidele cresc încet la început (pînă la stadiul de 80 mm) și apoi mai rapid (pînă la stadiul de 160 mm). Mănunchiul solid de celule se transformă într-o glandă cu o circulație sinusoidală extinsă.

Există foarte puține date care privesc activitatea secretorie a paratiroidelor fetale (10). Scothorne (11) a transplantat paratiroide fetale la membrana coriolantoidă de embrion de pui la 10 zile în strîns contact cu piese de os parietal de șobolan nou-născut. Resorbția osoasă în legătură cu grefa paratiroidiană a fost luată ca dovadă a activității paratiroidelor. Rezultatele au arătat că paratiroidele fetale umane sînt funcționale din săptămîna a 12-a de gestație.

Nivelul calcemiei și fosforemiei în cordonul ombilical este aproximativ același ca în sîngele matern. Concentrația lor în primele zile după naștere depinde în parte de următorii factori:

— dacă sarcina, travaliul și nașterea au fost normale;
— dacă nou-născutul este alimentat sau nu;
— felul alimentației.

II.10.5.1. HIPOCALCEMIA DUPĂ O SARCINĂ SAU O NAȘTERE ANORMALĂ

Gittelman și colab. (6) au demonstrat deosebiri semnificative în prima zi de viață între nivelul calcemiei copiilor născuți din sarcină normală și prin travaliu normal (în medie 9,2 mg/100 ml) și al celor născuți din sarcină patologică și prin travaliu laborios (în medie 7,2 mg/100 ml). Nu toți copiii hipocalcemici prezintă și simptomatologie corespunzătoare.

Craig (5) a fost impresionat de frecvența hipocalcemiei la copii născuți din mame diabetice.

Căprioară, Lupea și Csutak (4) au publicat 4 cazuri de hipocalcemie neonatală, din care numai unul prezenta o alterare mai gravă a metabolismului fosfocalcic, celelalte 3 încadrîndu-se în hipocalcemia tranzitorie neonatală.

Nu se cunoaște mecanismul implicat în producerea hipocalcemiei prin sarcini patologice sau nașteri laborioase.

Scanned with OKEN Scanner

II.10.5.2. TETANIA NEONATALĂ

Tetania copilului nou-născut, spre deosebire de hipocalcemia postnatală imediată, nu devine manifestă decît la cîteva zile sau săptămîni după naştere, de obicei la sfîrşitul primei sau la începutul celei de a doua săptămîni.

Incidenţă, etiologie şi patogenie. Nu este nici frecventă, nici prea rară.

Copiii nutriţi la sînt nu sînt afectaţi, ci doar cei alimentaţi cu lapte de vacă.

În legătură cu aceasta par să fie importante următoarele fapte:

— Prin laptele de vacă, sugarul ingeră o cantitate mult mai mare de calciu (1 220 mg/l) şi fosfor (900 mg/l) decît prin lapte de mamă, care conţine 340 mg Ca/l şi 150 mg P/l. Afară de aceasta, diferă şi raportul Ca/P, care este 2,25/l în laptele de mamă, faţă de 1,35/l în laptele de vacă.

— Ingestia crescută de fosfor din laptele de vacă tinde să ridice concentraţia serică a acestui anion. Eliminarea excesului de fosfor nu este posibilă datorită rinichiului imatur al nou-născutului şi unei insuficienţe paratiroidiene temporare de care suferă adeseori sugarii. Astfel, scăderea hormonului paratiroidian condiţionează împiedicarea mobilizării calciului din oase, iar diureza fosforică compensatorie este limitată de către rinichiul imatur al nou-născutului.

Uneori se descoperă că sugarii cu tetanie severă şi prelungită s-au născut din mame cu hiperparatiroidism. Se presupune că paratiroidele hiperactive ale mamei ar fi suprimat temporar elaborarea hormonului paratiroidian de către paratiroidele fetale. Aceasta duce la creşterea fosforului şi scăderea calciului seric. Cînd calcemia scade sub 8 mg% pot să apară simptoamele hipocalcemiei.

Diferiţi autori (1, 2, 7) au sugerat că hipersecreţia de calcitonină ar juca un rol în etiologia tetaniei neonatale. Numărul de cazuri studiate este însă foarte redus şi dozările de tirocalcitonină plasmatică n-au fost efectuate sistematic (3).

Simptoamele tetaniei neonatale sînt hiperactivitate, contracturi musculare şi convulsii. Semnele Chwostek şi Trousseau se pun uneori în evidenţă, alteori nu. Spasmul carpopedal şi laringospasmul cu stridor se observă rar. Între crize, sugarii par normali.

În hipocalcemia postnatală precoce pot fi prezente aceleaşi simptoame. Sugarii sînt hiperactivi şi nervoşi şi unii din ei prezintă crize de apnee şi cianoză. Nu este elucidat dacă acest din urmă simptom se datoreşte într-adevăr hipocalcemiei.

Scanned with OKEN Scanner

Diagnosticul diferențial față de alte convulsii depinde în mare măsură de absența semnelor de hemoragie intracraniană sau de leziuni datorite anoxiei și se bazează pe demonstrarea unei calcemii scăzute (sub 8 mg%) și a unei fosfatemii crescute.

Patognomonic pentru tetania neonatală este comportarea normală a sugarului imediat după criză.

Evoluție și tratament. Tetania postnatală severă se vindecă uneori greu. Aceasta se datorește faptului că hipocalcemia este doar una din numeroasele tulburări care urmează unei sarcini patologice sau unui travaliu laborios. Chiar dacă se administrează doze adecvate de calciu, o parte din acești sugari sucombă. Forma tardivă a tetaniei neonatale răspunde de obicei repede la administrare peroral sau parenteral de calciu.

Tratamentul constă în administrarea sărurilor de calciu la început intravenos (soluție 10% de gluconat sau lactat de calciu), apoi *per os*, în soluție 5%, doza zilnică fiind de 0,5—1 g/kilocorp și sedare ușoară. Lactatul de calciu are acțiune terapeutică superioară gluconatului de calciu. Deși, clorura de calciu conține 36% calciu, nu poate fi utilizată în terapia neonatală pentru că provoacă necroza și calcifierea mucoasei gastrice, putînd produce și acidoză dacă se administrează timp mai îndelungat de 48 de ore.

II.10.5.3. HIPOPARATIROIDISMUL CRONIC

Pierderea permanentă a funcțiunii paratiroidei la copii este aproape întotdeauna rezultatul extirpării chirurgicale în intervenția pentru hipertiroidism, gușă, tiroidă ectopică sau carcinom. Nu se observă deci practic niciodată în perioada neonatală. S-a remarcat totuși tetanie la copii născuți din mame care sufereau de hiperparatiroidism (12).

Tetania nu s-a vindecat pînă la vîrsta de un an și s-a pus diagnosticul de hipoparatiroidism cronic. Nu s-a stabilit dacă acesta este consecința inhibării permanente a paratiroidelor fetale de către secreția excesivă a parathormonului matern sau se datorește transmiterii anticorpilor autoimuni.

II.10.5.4. HIPERPARATIROIDISMUL NEONATAL FAMILIAL

Hillman și colab. (8) au descris 2 sugari din aceiași părinți, care erau veri primari. Amîndoi nu s-au dezvoltat, erau hipotoni, iritabili și anemici. Unul din ei a sucombat la 4 luni, cu o calcemie de 22 mg% și a prezentat la autopsie trei paratiroide cu dimensiuni de 10 ori mai mari decît cele obișnuite, osteoporoză gene-

Scanned with OKEN Scanner

ralizată și calcifieri metastatice. Fratele a început să piardă în greutate la o săptămînă postnatal, prezenta anorexie, hipotonie și hiporeflexie. Nivelul calciului seric era de 24,8 mg%, al fosforului de 2,8 mg%. Oasele prezentau demineralizare, cu fracturi patologice. În ziua a 20-a de viață s-a efectuat paratiroidectomie subtotală cu vindecare consecutivă. Pe secțiunile din paratiroide s-a observat mărirea și vacuolizarea celulelor principale.

II.10.5.5. HIPERCALCEMIA IDIOPATICĂ

Etiologie. Nu există o explicație a patogeniei ei. Totuși, explicația cea mai larg acceptată este cea a sensibilității crescute la vitamina D. Este aproape unanim admis acum că hipercalcemia este cea mai precoce anomalie electrolitică, oricare i-ar fi cauza, iar creșterea azotemiei și fosfatemiei este secundară leziunii renale produse de hipercalcemie, care poate duce la nefrocalcinoză. Modificările patologice cardiace seamănă cu cele găsite în intoxicația cu vitamina D.

Unii autori împart cazurile în două forme clinice, una ușoară — sindromul Lightwood — care se vindecă dacă se iau măsurile necesare pentru scăderea nivelului calcemiei, și una severă — sindromul Fanconi — care nu răspunde favorabil la tratament.

Simptomatologie. Debutul este mai frecvent între a IV-a și a VIII-a lună, mai rar primele simptoame se observă înaintea vîrstei de o lună.

Acești sugari au adesea o față caracteristică (9), cu frunte înaltă, ochi îndepărtați, de obicei cu strabism și *epicanthus*, nas turtit, gură largă. Urechile sînt mari, cu inserție joasă. Se pot dezvolta opacități cristaliniene datorită depunerii de calciu.

Adesea apare hipertensiunea arterială. Se aude uneori un suflu sistolic aspru care poate avea ca substrat o stenoză aortică supravalvulară.

Interesarea psihomotorie se traduce prin hipotonie musculară generalizată, de intensitate variată, anorexie, apatie și răspuns slab la excitații. În cazurile severe, cronice, se găsește aproape întotdeauna o retardare mintală importantă.

Diagnosticul este confirmat prin evidențierea radiografică a osteosclerozei bazei craniului și epifizelor oaselor lungi, pe lîngă o hipercalcemie constantă.

Urina este clară la început, dar mai tîrziu apare proteinurie, în sediment se observă hematii, leucocite și cristale. În acest stadiu, azotemia și fosfatemia sînt adeseori crescute.

Scanned with OKEN Scanner

ralizată și calcifieri metastatice. Fratele a început să piardă în greutate la o săptămînă postnatal, prezenta anorexie, hipotonie și hiporeflexie. Nivelul calciului seric era de 24,8 mg%, al fosforului de 2,8 mg%. Oasele prezentau demineralizare, cu fracturi patologice. În ziua a 20-a de viață s-a efectuat paratiroidectomie subtotală cu vindecare consecutivă. Pe secțiunile din paratiroide s-a observat mărirea și vacuolizarea celulelor principale.

II.10.5.5. HIPERCALCEMIA IDIOPATICĂ

Etiologie. Nu există o explicație a patogeniei ei. Totuși, explicația cea mai larg acceptată este cea a sensibilității crescute la vitamina D. Este aproape unanim admis acum că hipercalcemia este cea mai precoce anomalie electrolitică, oricare i-ar fi cauza, iar creșterea azotemiei și fosfatemiei este secundară leziunii renale produse de hipercalcemie, care poate duce la nefrocalcinoză. Modificările patologice cardiace seamănă cu cele găsite în intoxicația cu vitamina D.

Unii autori împart cazurile în două forme clinice, una ușoară — sindromul Lightwood — care se vindecă dacă se iau măsurile necesare pentru scăderea nivelului calcemiei, și una severă — sindromul Fanconi — care nu răspunde favorabil la tratament.

Simptomatologie. Debutul este mai frecvent între a IV-a și a VIII-a lună, mai rar primele simptoame se observă înaintea vîrstei de o lună.

Acești sugari au adesea o față caracteristică (9), cu frunte înaltă, ochi îndepărtați, de obicei cu strabism și *epicanthus,* nas turtit, gură largă. Urechile sînt mari, cu inserție joasă. Se pot dezvolta opacități cristaliniene datorită depunerii de calciu.

Adesea apare hipertensiunea arterială. Se aude uneori un suflu sistolic aspru care poate avea ca substrat o stenoză aortică supravalvulară.

Interesarea psihomotorie se traduce prin hipotonie musculară generalizată, de intensitate variată, anorexie, apatie și răspuns slab la excitații. În cazurile severe, cronice, se găsește aproape întotdeauna o retardare mintală importantă.

Diagnosticul este confirmat prin evidențierea radiografică a osteosclerozei bazei craniului și epifizelor oaselor lungi, pe lîngă o hipercalcemie constantă.

Urina este clară la început, dar mai tîrziu apare proteinurie, în sediment se observă hematii, leucocite și cristale. În acest stadiu, azotemia și fosfatemia sînt adeseori crescute.

Scanned with OKEN Scanner

Tratament. Regimul trebuie să fie sărac în calciu și fără vitamina D. Agenții chelatori n-au fost eficace și nu sînt bine tolerați. Steroizii corticosuprarenali scad mult calcemia. Adăugarea unei soluții de sulfat de sodiu 10% la lapte (50 ml/l) a dus la o scădere rapidă a calcemiei.

BIBLIOGRAFIE

1. **Ale H., Uemura J., Oji K.** și colab. — Jap. J. clin. Med., 1969, 26, 1 437.
2. **Anast C. S., Guthrie R. A., Folwel J. A.** — Pediat. Res., 1967, 200, 203.
3. **Baghdiantz Al., Blanquet P., Croizet M., Moure A. M.** — Acta biochim. iran., 1971, 8, 26.
4. **Căprioară D., Lupea I., Csutak I.** — Cluj. med., 1970, XLIII, 4, 827—829.
5. **Craig W. J.** — Pediatrics, 1958, 22, 297—308.
6. **Gittelman I. F., Pincus I. B., Schwarzler E., Saito M.** — Pediatrics, 1956, 18, 721—729.
7. **Haymovits A., Rosen J. F.** — Endocrinology, 1967, 81, 993.
8. **Hillman D. A., Scriver C. S., Pedvis S., Shragovitch I.** — New Engl. J. Med., 1964, 270, 483.
9. **O'Brien D., Poppers T. D., Silver H. K.** — J. Amer. med. Ass., 1960, 179, 1 106—1 110.
10. **Parhon C. I., Bălăceanu M., Albu N.** — Endocrinologie embrionară, Ed. Acad. R.P.R., București, 1960.
11. **Scothorne B. J.** — Ann. N. Y. Acad. Sci., 1964, 120, 669—676.
12. **Walton R. L.** — Pediatrics, 1954, 13, 227—234.

Scanned with OKEN Scanner

ERATĂ

Pagina	Rîndul	În loc de	Se va citi
144	22 de sus	*Acidul orotic* (fig. 3) Hinckel şi colab. (15) au relevat că aci-	efectul numai la nounăscutul prematur. Absenţa influenţei aci-

Redactor de carte: Dr. CORNELIA DAMIAN
Tehnoredactor: ELENA AFILIPOAIE

Bun de tipar: 6. III. 1978. Formatul: 16/61×86. Hîrtie: scris IA 61×86/60 gr. Coli de tipar: 15,75. Tiraj: 10 400 exemplare + 80 exemplare S.P.

Tiparul executat la Întreprinderea poligrafică Crişana, Oradea, str. Moscovei nr. 5.

Scanned with OKEN Scanner